

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universitätsmedizin Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hildebrandt

**Klinische Ergebnisse der Hypofraktionierten Robotergestützten
Stereotaktischen Strahlentherapie von Lebermetastasen-
Eine retrospektive Analyse des Behandlungszeitraums
März 2011 bis April 2014 im Saphir Radiochirurgie Zentrum
Norddeutschland in Güstrow**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Universität Rostock



vorgelegt von
Alan Parys
geboren in Hindenburg
aus Düsseldorf

Rostock, 2017

Dekan: Prof. Dr. med. univ. E. C. Reisinger

Dekan: Prof. Dr. med. univ. E. C. Reisinger

1. Gutachter:

Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Universitätsmedizin Rostock

2. Gutachter:

Prof. Dr. med. Nicolaus Andratschke
Klinik für Radio-Onkologie
UniversitätsSpital Zürich

3. Gutachter:

Prof. Dr. med. Jürgen Dunst
Klinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Datum der Einreichung: 09.01.2017

Datum der Verteidigung: 17.10.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Epidemiologie von Lebermetastasen.....	5
1.2	Ätiologie und Pathogenese von (Leber-)Metastasen.....	6
1.3	Therapiemöglichkeiten in der Behandlung von Lebermetastasen.....	8
1.3.1	Chirurgische Resektion	9
1.3.2	Chemotherapeutische Lokalverfahren	10
1.3.3	Radioablativ Lokalanfahren.....	11
1.3.4	Thermoablativ Lokalanfahren.....	13
1.3.5	Strahlentherapie von Lebermetastasen	14
2	Fragestellung und Intention der vorliegenden Arbeit	20
3	Material und Methoden.....	21
3.1	Studienart.....	20
3.2	Datenerhebung	21
3.3	Bestrahlungsplanung und -durchführung am CyberKnife-System.....	22
3.3.1	Entwicklung des CyberKnife-Systems.....	22
3.3.2	Aufbau und Technik des CyberKnife-Bestrahlungs-Systems.....	22
3.3.3	Physikalische Bestrahlungsplanung und Zielvolumendefinition	25
3.3.4	Toleranzdosen der Risikostrukturen (OAR)	26
3.4	Statistik	27
3.4.1	Endpunkte	27
3.4.2	Responsekriterien	27
3.4.3	Datenverwaltung und Auswertung	28
3.4.4	Statistische Methoden	29
4	Ergebnisse.....	30
4.1	Patientenkollektiv.....	30
4.1.1	Indikation zur CyberKnife-Radiotherapie.....	30
4.1.2	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	31
4.1.3	Karnofsky-Index	31
4.1.4	Primärtumor.....	32
4.1.5	Extrahepatischer Status	33
4.1.6	Vortherapie	34
4.1.7	Intrahepatische Lokalisation	35
4.1.8	Lebermetastasenvolumen	35
4.1.9	Dosisverordnung und die PTV-umschließende Isodose	36
4.1.10	Follow-Up	37
4.1.11	Rezidivmuster.....	37
4.1.12	Verstorbene Patienten und Todesursachen	38
4.2	Lokalrezidivfreies Intervall	39
4.3	Progressionsfreies Intervall	42
4.4	Progressionsfreies Überleben	44
4.5	Gesamtüberleben	48
4.6	Gesamtüberleben (OS), Lokalrezidivfreies Intervall (LFI) und Progressionsfreies Intervall (PFI) im Vergleich.....	56

4.7 Nebenwirkungen	57
4.7.1 Akute Nebenwirkungen	57
4.7.2 Chronische Nebenwirkungen	58
5 Diskussion der Ergebnisse	59
5.1 Lokalrezidivfreies Intervall	61
5.2 Gesamtüberleben	61
5.3 Progressionsfreies Intervall und progressionsfreies Überleben	62
5.4 Einflussgrößen auf die Endpunkte	62
5.4.1 Primarius	62
5.4.2 Extrahepatischer Status	64
5.4.3 Tumorgroße/-volumen	65
5.4.4 Dosis	67
5.4.5 Lokale Kontrolle	70
5.4.6 Weitere Einflussfaktoren	71
5.5 Nebenwirkungen der HFSRT von Lebermetastasen	72
5.5.1 Akute Nebenwirkungen	72
5.5.2 Chronische Nebenwirkungen	74
5.6 Therapiealternativen in der Behandlung von Lebermetastasen im Studienvergleich	75
6 Ausblick	79
7 Zusammenfassung	81
8 Thesen.....	83
9 Abbildungsverzeichnis.....	85
10 Tabellenverzeichnis.....	86
11 Abkürzungsverzeichnis.....	87
12 Literaturverzeichnis	89
13 Publikation.....	106
14 Posterpräsentation	107
15 Eidesstattliche Erklärung.....	108

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie von Lebermetastasen

Krebserkrankungen sind in Deutschland nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste zum Tode führende Ursache. Aufgrund des demographischen Wandels ist in den nächsten Jahren mit einer weiteren Zunahme der Inzidenz zu rechnen (Wolf et al., 2011). Bereits zwischen den Jahren 2000 bis 2010 konnte ein Anstieg der Krebsneuerkrankungen bei den Männern um 21% und bei den Frauen um 14% beobachtet werden (RKI, 2013). Eine Metastasierung, unabhängig vom Primärtumor, bedeutet eine systemisch disseminierte Tumorerkrankung (Hamilton and Aaltonen, 2000). Die Leber stellt dabei neben der Lunge ein häufiges Organ dar, in dem durch eine hämatogene Ausbreitung im Rahmen einer extrahepatischen Tumorerkrankung eine Metastasierung stattfindet. Besonders intraabdominelle Primärtumoren neigen aufgrund der überwiegend portalvenösen Drainage bevorzugt zu einer Lebermetastasierung (Welch and Donaldson, 1979, McCarter and Fong, 2000, Sheth and Clary, 2005, Centeno, 2006, Adam et al., 2006, Uggeri et al., 2015). In den westlichen Ländern entstehen Lebermetastasen im Rahmen folgender primärer Tumorerkrankungen: oberer gastrointestinaler Trakt mit einem Karzinom im Magen, Gallenblase oder Pankreas (44-78%), Kolon-Karzinom (56-58%), Lungen-Karzinom (42-43%), Mamma-Karzinom (52-53%), Ösophagus-Karzinom (30-32%) und Karzinome im urogenitalen Trakt (24-38%). Der häufigste histologische Typ ist dabei das Adenokarzinom. Lymphome und Sarkome können mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit ebenfalls Lebermetastasen bilden (Hamilton and Aaltonen, 2000, Centeno, 2006, Turdean et al., 2012). Das kolorektale Karzinom ist eines der häufigsten Karzinome des gastrointestinalen Trakts. Der natürliche Verlauf dieser Erkrankung ist daher besonders gut untersucht. Dabei ist die Leber das häufigste und oft das einzige Organ, in dem sich Metastasen eines kolorektalen Primärtumors ansiedeln (Fong et al., 1997, Robertson et al., 2009). 13-25% der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom präsentieren bei ihrer Erstdiagnose bereits synchrone Lebermetastasen, weitere 20-50% entwickeln metachrone Lebermetastasen im Verlauf ihrer Erkrankung (Bengtsson et al., 1981, Chong and Cunningham, 2005, Khatri et al., 2005, Sheth and Clary, 2005, Donadon et al., 2007, Turdean et al., 2012, Qian et al., 2015). Patienten mit inoperablen und unbehandelten kolorektalen Lebermetastasen weisen ein medianes Überleben von 4-21 Monaten und ein 5-Jahresüberleben von unter 5% auf (Malafose et al., 2001, Sheth and Clary, 2005, Khatri et al., 2005, Donadon et al., 2007). In Bezug auf die Inzidenz von primären und sekundären Lebermalignomen werden geographische Unterschiede beobachtet. So liegt das Verhältnis von Lebermetastasen zu primären hepatischen Tumoren in Europa und Nord-Amerika beispielsweise bei 40:1 und in Japan bei 2,6:1. Das hepatozelluläre Karzinom stellt mit 70-85% den weltweit häufigsten

histologischen Typ des primären Lebermalignoms dar. Endemiegebiete für das HCC sind vor allem Staaten in Süd-Ost-Asien und im subsaharischen Afrika. Nord- und Süd-Amerika, Süd-Zentral-Asien, Nord-Europa und Australien sind hingegen Niedrigrisikogebiete. Aufgrund der stetig steigenden Zahl sowohl der äthyltoxischen Leberzirrhosen als auch der viralen Hepatitiden, zeigt die Inzidenz des HCC in den westlichen Ländern jedoch einen negativen Aufwärtstrend (Bengmark and Hafstrom, 1969, Hamilton and Aaltonen, 2000, Risse et al., 2001, Jemal et al., 2011).

1.2 Ätiologie und Pathogenese von (Leber-)Metastasen

Eine Fernmetastasierung im Rahmen einer Tumorerkrankung stellt in den meisten Fällen den Lebens-limitierenden Faktor dar (Mehlen and Puisieux, 2006). Die Aufklärung der Pathogenese und das Verständnis der molekularen Mechanismen sind entscheidend für die Therapiefindung und die Entwicklung neuer Therapieansätze in der Tumorthherapie. Die Metastasierung (lymphogen, hämatogen oder per continuitatem) bezeichnet einen komplexen Vorgang, bei dem Tumorzellen eines Primärtumors ein neues Tumorgewebe in einem entfernten Sekundärorgan bilden. Die allgemeinen Schritte der Metastasierung beruhen auf diversen Tumorzell- und Zielorgan-Interaktionen und bestehen aus (1) der Ablösung der Tumorzellen vom Primärtumor, (2) der Invasion in Blut- und/oder Lymphgefäße, (3) der systemischen Ausbreitung mit anschließendem Verbleib in den Kapillargefäßen der Zielorgane, (4) der Extravasation aus den Kapillaren und (5) der Implantation und Proliferation in einem fremden Organsystem (Stein-Werblowsky, 1983, Fidler, 2003, Mehlen and Puisieux, 2006). Dabei stellt eine stabile Anhaftung der Tumorzellen an das vaskuläre Endothelium des Zielorgangefäßsystems den initialen Schritt des Tumorzellverbleibs und der Extravasation dar (Kramer and Nicolson, 1979). Die „Seed-and-Soil“-Hypothese besagt, dass das Metastasierungsmuster eines Primärtumors nicht zufällig entstehe. Vielmehr besitzen bestimmte Tumorzellen („Seed“) eine spezifische Affinität zu einem oder mehreren Organsystemen („Soil“). Erst bei einer Übereinstimmung der Tumorzellen mit einem Organmilieu folge die Metastasenbildung in dem jeweiligen Sekundärorgan (Paget, 1989). Folgende Mechanismen auf molekularer Ebene werden bezüglich dieser Theorie diskutiert: (1) Die Tumorzellen infiltrieren alle Organe im gleichen Ausmaß, vermehren sich jedoch nur in denjenigen Organen, die bestimmte Wachstumsfaktoren bereitstellen. (2) Die Endothelzellen der Blutgefäße des Zielorgans exprimieren bestimmte Adhäsionsmoleküle, die Tumorzellen binden können. (3) Organspezifische Zellen produzieren Chemokine, die die Extravasation der Tumorzellen begünstigen und die Migration in das Sekundärorgan fördern (Liotta, 2001). Im Jahre 1928 stellte James Ewing die Hypothese auf, dass die metastatische Tumorausbreitung auf mechanischen Einflüssen des Gefäßsystems beruhe. In Abhängigkeit der primären

Tumorkolonisation und der vaskulären Versorgung persistieren Tumorzellen aufgrund anatomischer Verhältnisse im Kapillarnetzwerk des zuerst erreichten Organs, das als „Filter“ fungiert, und bilden dort ein neues Tumorgewebe. Nachgeschaltete Organe erhalten weniger Tumorzellen (Ewing, 1928). Die sogenannte „Kaskadentheorie“ besagt, dass die Metastasierung für die meisten Primärtumoren schrittweise erfolgt. Dabei stellen die Leber und die Lunge Schlüsselorgane dar, die bei Befall durch Tumorzellen des Primärtumors wiederum in der Lage seien tertiäre bzw. quartäre Metastasen in nachfolgenden Organen zu bilden. Erst bei Involvement dieser Schlüsselorgane steige das Risiko einer generalisierten Tumorerkrankung (Viadana et al., 1973, Bross et al., 1975, Viadana et al., 1978). In einer Autopsiestudie der Arbeitsgruppe von Weiss an Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom entsprach das Metastasierungsmuster in 85% der Fälle der „Kaskadentheorie“ (Weiss et al., 1986). Der Organotropismus bestimmter Tumorzellen im Rahmen einer Fernmetastasierung lässt sich jedoch nicht allein durch mechanische Einflussfaktoren bzw. anatomische Verhältnisse erklären. Die Bildung einer Fernmetastase in einem sekundären Organmilieu ist wahrscheinlich ein genetisch begünstigter Prozess (Bernards and Weinberg, 2002, Minn et al., 2005), bei dem sowohl intrinsische als auch extrinsische Faktoren eine Rolle spielen. Metastasierende Tumorzellen besitzen unterschiedliche Proteinexpressionsprofile. Zu ihnen zählen Adhäsionsmoleküle, extrazelluläre Matrix-degradierende Enzyme und verschiedene Botenstoffe, wie Wachstumsfaktoren, angiogene Faktoren oder Chemokine, die im Zusammenspiel die Metastasenentstehung in einem Sekundärorgan begünstigen (Bird et al., 2006, Zöller, 2009). Lebermetastasen entstehen vor allem im Rahmen einer primären Tumorerkrankung mit Lokalisation im gastrointestinalen Trakt. Nach Invasion der Blutgefäße aggregieren die Tumorzellen mit Thrombozyten, Fibrin und weiteren Tumorzellen. Die so gebildeten Tumorzellemboli bilden einen Schutz vor dem durch den Blutfluss ausgelösten mechanischen Stress und der Interaktion mit Immunzellen. Sie gelangen über die Vv. mesentericae und die V. portae in Lebersinusoide, in denen sie vor allem aufgrund ihres im Verhältnis größeren Durchmessers persistieren (Gout and Huot, 2008, Gassmann and Haier, 2008). Um das Leberparenchym zu infiltrieren, müssen sich die Tumorzellen mit dem Leber-eigenen Verteidigungsmechanismus auseinandersetzen. Er besteht aus den hepatischen Endothelzellen, Leber-spezifischen natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und den Leber-spezifischen Makrophagen (Kupffer-Zellen) (Braet et al., 2007). Sie weisen neben einer antiviralen und proinflammatorischen Eigenschaft auch eine antitumorale Wirkkomponente auf (Gardner et al., 1987, Kan et al., 1995, Wiltrout, 2000). Kupffer-Zellen können die Tumorzellen entweder direkt phagozytieren oder durch die Produktion von Zytokinen und Chemokinen, wie TNF- α , Interleukine 1 α , 1 β , 6, 8, 10, 12, 18, TGF- β oder auch IFN- γ , weitere Immunzellen zur Tumoreliminierung rekrutieren (Bayon et al., 1996, Siders et al.,

1998, Wilttrout, 2000, Paschos et al., 2010). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass eine Aktivierung der Kupffer-Zellen mit einer signifikanten Reduktion von Lebermetastasen einhergeht (Pearson et al., 1986, Zhang et al., 1993). Die Funktion der Kupffer-Zellen scheint jedoch bimodal zu sein. Bei einer bestimmten Kapazitätsauslastung haben sie mittels proangiogenetischer und proinflammatorischer Faktoren einen stimulierenden Effekt auf das Metastasenwachstum (Bayon et al., 1996, Wen et al., 2013). Nach erfolgreicher Invasion des Leberparenchyms ist die Gefäßversorgung der entscheidende Faktor für das Anwachsen der Metastasen. Ab einer Metastasengröße von 1-2 mm im Durchmesser sezernieren die Tumorzellen proangiogenetische Faktoren, durch die im lokalen Mesenchym die Ausbildung von Kapillaren induziert wird (Roessner and Kirchner, 2014).

1.3 Therapiemöglichkeiten in der Behandlung von Lebermetastasen

Eine Fernmetastasierung im Rahmen einer disseminierten Tumorerkrankung ist mit einer deutlich verminderten Lebenserwartung einhergehend. Die Lebermetastasierung infolge eines kolorektalen Tumorleidens hat jedoch eine gewisse Sonderstellung. Aufgrund der portalvenösen Drainage ist die Leber in diesen Fällen oftmals das einzige von einer Metastasierung betroffene Organ. Ein kurativer Therapieansatz ist damit theoretisch durchaus möglich. Neben der chirurgischen Resektion existieren sowohl systemische als auch lokale Therapiemöglichkeiten. Die (neo-)adjuvante Chemotherapie stellt dabei die systemische Therapieform dar, die sowohl in palliativer als auch in kurativer Intention erfolgen kann. Auch die Kombination mit einem lokalen Therapieverfahren ist denkbar. Die lokalen Therapiemöglichkeiten werden in chemotherapeutische, radioablativ und thermoablativ Verfahren und die stereotaktische Strahlentherapie unterteilt:

- *Chemotherapeutische Lokalverfahren*: transarterielle Chemoembolisation (TACE) bzw. Chemotherapie (TAC)
- *Radioablativ Lokalverfahren*: selektive interne Radioembolisation (SIRT), Brachytherapie
- *Thermoablativ Lokalverfahren*: Kryoablation, Laserinduzierte Thermotherapie (LITT), Radiofrequenzablation (RFA)
- *Strahlentherapie von Lebermetastasen*

Durch die Vielfalt der lokaltherapeutischen Alternativverfahren und die damit einhergehenden, unterschiedlichen Indikationsspektren sowie Nebenwirkungs- und Risikoprofile bedeutet die Erstellung eines optimalen Therapiekonzeptes für einen lebermetastasierten Patienten ein interdisziplinäres Vorgehen. Dabei sollte der Patient bzw. dessen Behandlungswunsch durch eine detaillierte Aufklärung und gemeinsame Erörterung der möglichen Vor- und Nachteile aller Therapieoptionen in die individuelle Entscheidungsfindung des therapeutischen Konzeptes einbezogen werden. Neben der Frage der Operabilität sind unter anderem auch die Anzahl und Größe der Metastase(n),

die intrahepatische Lokalisation, Vortherapien, eventuelle extrahepatische Tumormanifestationen, das Krankheits- bzw. Tumorstadium und der Gesamtzustand des Patienten entscheidende Kriterien, die in die Auswahl des richtigen Therapieverfahrens einfließen. Im Folgenden werden die gängigen und bereits etablierten lokalthérapeutischen Verfahren beschrieben.

1.3.1 Chirurgische Resektion

Die chirurgische Resektion von Metastasen, unabhängig von ihrer Lokalisation, ist bei einer potentiell kurativen Behandlungsintention der Goldstandard. Aufgrund der hohen Regenerationsfähigkeit der Leber können bis zu 80% des Lebergewebes sicher reseziert werden (McCarter and Fong, 2000, Vauthey et al., 2004, Sheth and Clary, 2005). Zahlreiche Studien untersuchten das Langzeitüberleben nach chirurgischer Resektion von Lebermetastasen. Dabei konnte die Histologie des Primärtumors als Prognosefaktor beobachtet werden (Ercolani et al., 2005, Tan and Jarnagin, 2014). Für Patienten mit einer primären Tumorlokalisation in der Mamma, im Urogenitaltrakt, im Dünndarm und in der Ampulle wurde ein 5-Jahresüberleben von >30% erreicht. Patienten mit einem Primarius im Magen, im exokrinen Pankreas oder mit einem Melanom zeigten ein 5-Jahresüberleben von 15-30%. Das 5-Jahresüberleben für Patienten mit einer primären Tumorlokalisation in der Lunge, im Ösophagus oder im Kopf-Hals-Bereich lag bei <15% (Adam et al., 2006). Die Arbeitsgruppe von Uggeri bestätigte in ähnlicher Weise diese Ergebnisse (Uggeri et al., 2015). Brudvik et al. beschrieben eine 5-Jahresüberlebensrate nach hepatischer Resektion von 13-70% bei Patienten mit einem primären Leiomyosarkom, Sarkom oder einem gastrointestinalen Stromatumor im Studienvergleich. In ihrem eigenen Patientenkollektiv erreichten sie eine 10-Jahresüberlebensrate von 52,5% bei Patienten mit einem GIST, 23% bei Patienten mit einem Sarkom und 9,2% bei Patienten mit einem Leiomyosarkom (Brudvik et al., 2015). Patienten mit einem hepatisch metastasierten neuroendokrinen Tumor zeigten hinsichtlich ihres Langzeitüberlebens nach hepatischer Resektion eine sehr gute Prognose. Das 5-Jahresüberleben beträgt zwischen 44,2-77,4% (Frilling et al., 2009, Mayo et al., 2010, Glazer et al., 2010, Valadares et al., 2015) und die 10-Jahresüberlebensrate 46,5-51% (Frilling et al., 2009, Mayo et al., 2010, Glazer et al., 2010). Das Langzeitüberleben von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen nach hepatischer Resektion wurde in diversen Studien intensiv untersucht. In den 1980er und 1990er betrug das 5-Jahresüberleben noch 31 und 58% (Choti et al., 2002). Aktuellere Studien demonstrierten ein 5-Jahresüberleben von 25,5-71% (Choti et al., 2002, Fernandez et al., 2004, Pawlik et al., 2005, Aloia et al., 2006, Wei et al., 2006, Thelen et al., 2007, Cummings et al., 2007, Robertson et al., 2009, House et al., 2010, Takahashi et al., 2015) und eine 10-Jahresüberlebensrate von 23-28% (Choti et al., 2002, Wei et al., 2006, Thelen et al., 2007, Takahashi et al., 2015). Die

multidisziplinäre Herangehensweise, die Patientenselektion, verbesserte präoperative Bildgebungen bzw. technologische Fortschritte, das perioperative Management, moderne chirurgische Techniken und Chemotherapeutika waren entscheidende Faktoren, die das Outcome der Patienten nach hepatischer Resektion in den letzten beiden Jahrzehnten deutlich steigerten (Figueras et al., 2001, House et al., 2010, Uggeri et al., 2015). Die perioperative Mortalität beträgt dabei 1% (House et al., 2010). Die postoperative Morbidität liegt bei 20-40%. Leberversagen, Blutungen, Wundinfektionen, subphrenische Abszesse und Gallengangfisteln sind dabei mögliche Komplikationen (Cady et al., 1998, Malafosse et al., 2001). Ca. 10-20% der Patienten sind für eine primäre chirurgische Resektion geeignet (Adam, 2003, Ji et al., 2004, Neumann et al., 2010). Eine gründliche Patientenselektion ist für den therapeutischen Erfolg unabdingbar. Präoperative Prognosefaktoren sind sowohl eine R0-Resektion als auch die Anzahl der Lebermetastasen, die Metastasengröße, ein positiver Lymphknotenbefall, die Höhe des CEA-Tumormarkers im Serum und die Dauer des tumorfreien Intervalls zwischen dem Zeitpunkt der Diagnose des Primarius und dem Auftreten der Lebermetastasen (McCarter and Fong, 2000, Uggeri et al., 2015). Für ca. 80% der Patienten ist die hepatische Resektion, auf Grund einer diffusen Metastasierung, einer ungünstigen anatomischen Lage der Lebermetastase(n), einer verminderten Leberfunktion des Restparenchyms, nicht therapierbarer extrahepatischer Tumormanifestationen und eines reduzierten Allgemeinzustandes, ungeeignet (Neumann et al., 2010). Zwei Drittel der Patienten entwickeln hepatische Rezidive nach chirurgischer Resektion (Malafosse et al., 2001). Mit einem medianen Überleben von 24-46 Monaten, einer 5-Jahresüberlebensrate von 41% und einer perioperativen Mortalität von 0-1% profitieren diese Patienten von einer erneuten Resektion (McCarter and Fong, 2000). Aufgrund der Vielzahl an nicht operablen Patienten und der hohen Rezidivrate nach chirurgischer Resektion konnten sich neben der Chemotherapie weitere minimal-invasive und lokaltherapeutische Behandlungsalternativen in der onkologischen Therapie von Lebermetastasen durchsetzen, die durchaus mit einer Chemotherapie kombiniert werden können.

1.3.2 Chemotherapeutische Lokalverfahren

1.3.2.1 Transarterielle Chemoembolisation (TACE) bzw. Chemotherapie (TAC)

Das Konzept dieser lokaltherapeutischen Verfahren basiert auf dem transarteriellen Einbringen eines Chemotherapeutikums in die Leber bzw. in die tumortragenden Areale insbesondere in der Behandlung des inoperablen HCC und sekundärer Lebermalignome (Aliberti et al., 2011, Fiorentini et al., 2014). Bei hepatischen Tumormanifestationen erfolgt die Blutzufuhr überwiegend über die A. hepatica, wodurch bei dieser Behandlungsstrategie gezielt das tumortragende Lebergewebe zerstört wird. Das gesunde Leberparenchym, das seine Blutversorgung vor allem über die V. portae hepatis erhält, wird dabei geschont (Vogl

et al., 2009, Fiorentini et al., 2014). Mittels Katheterisierung der A. femoralis erfolgt die Lokalisation der tumorversorgenden hepatischen Arterien über eine Zöliakus- und Mesenterica-Arteriographie und die anschließende Applikation verschiedener Chemotherapeutika (Vogl et al., 2009, Albert et al., 2011). Bei der konventionellen TACE wird ein Gemisch aus einem Chemotherapeutikum (z.B. Doxorubicin, Gemcitabin, Irinotecan) und dem Transportmedium Lipiodol, einem ölhaltigen Röntgenkontrastmittel, verwendet. Das Gemisch reichert sich selektiv in den Tumorzellen an und führt über die zytotoxische Wirkung zu einer ischämischen Nekrose des Gewebes. Mittels der anschließenden temporären oder permanenten Gefäßembolisation und der daraus resultierenden Gefäßokklusion wird der Blutfluss verlangsamt bzw. aufgehoben, wodurch die Verweildauer und die lokale Wirkung des Chemotherapeutikums in den Tumormanifestationen erhöht wird und die Gefahr der systemischen Wirkung reduziert wird (Vogl et al., 2009, Vogl et al., 2007, Fiorentini et al., 2014). Die lokale Tumorkontrollrate der mittels TACE bzw. TAC behandelten Lebermetastasen lag bei 62,9-70,9% (Vogl et al., 2008, Vogl et al., 2009, Vogl et al., 2010) und das mediane Überleben der Patienten betrug 5,4-25 Monate (Vogl et al., 2008, Vogl et al., 2009, Vogl et al., 2010, Albert et al., 2011, Aliberti et al., 2011, Vogl et al., 2014, Stutz et al., 2015). Patienten mit zusätzlichen, extrahepatischen Metastasen und einer Tumorlast der Leber über 75% des gesamten Lebervolumens profitieren nicht von einer TACE (Vogl et al., 2007). Die typische posttherapeutische Nebenwirkung der TACE ist das sogenannte Postembolisations-Syndrom, das sich aus Schmerzen im rechten Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und einer Erhöhung der Leberenzyme im Serum zusammensetzt (Albert et al., 2011, Aliberti et al., 2011).

1.3.3 Radioablative Lokalverfahren

1.3.3.1 Selektive interne Radioembolisation (SIRT)

Die SIRT stellt eine Form der Brachytherapie in der Behandlung von Lebermalignomen dar, bei der radioaktives Material, ähnlich zu der TACE bzw. TAC, transarteriell über die hepatischen Arterien infundiert wird. Bei dem radioaktiven Material handelt es sich vor allem um den β -Strahler Yttrium-90, der eine Maximum-Energie von 2,27 MeV aufweist. Nach transarterieller Applikation okkludieren die Yttrium-90-Partikel die kleinsten Kapillaren des Tumorgewebes und emittieren radioaktive Strahlung mit einer durchschnittlichen Reichweite von 2,5 mm im Leberparenchym und erzeugen durchaus eine Strahlendosis von 120-300 Gy (Stubbs et al., 2006, Atassi et al., 2008, Mulcahy et al., 2009, Chua et al., 2011, Martin et al., 2012, Noshier et al., 2015). Die SIRT bietet sich vor allem als palliative Therapieoption an. Die Arbeitsgruppe von Seidensticker konnte zeigen, dass Chemotherapie-refraktäre Patienten von einer SIRT bezüglich des Gesamtüberlebens profitieren. Patienten, die mit „Best Supportive Care“ behandelt wurden, überlebten im Median 3,5 Monate, im Vergleich

zu den Patienten, die mit der Kombination aus SIRT und „Best Supportive Care“ therapiert wurden und ein medianes Überleben von 8,3 Monaten aufwiesen ($p < 0,001$) (Seidensticker et al., 2012). Auch die Kombination aus einer Chemotherapie und der SIRT erwies sich als vorteilhaft. Patienten, die mit dieser Kombination behandelt wurden, überlebten 29,4 Monate. Die Patienten der Vergleichsgruppe, die eine alleinige Chemotherapie erhielten, überlebten hingegen 12,8 Monate ($p = 0,02$) (Van Hazel et al., 2004). Mögliche Komplikationen nach der selektiven, internen Radiotherapie sind eine radiogene Cholezystitis bzw. Hepatitis, Abszesse, gastrointestinale Ulzera oder Biliome (Atassi et al., 2008).

1.3.3.2 Brachytherapie

Die Brachytherapie in der Behandlung von Lebermalignomen wird perkutan und CT-gesteuert als Hochdosis-Brachytherapie durchgeführt (Colletini et al., 2014). Dabei werden die Brachytherapie-Applikatoren mittels eines Durchleuchtungs-CT im hepatischen Tumorgewebe positioniert (Ricke et al., 2004). Die in der Regel verwendete Strahlenquelle ist der β -Strahler Iridium-192, der mit einer Strahlendosis von 15-20 Gy einen lokalen Untergang der Tumorzellen verursacht (Ricke et al., 2004, Colletini et al., 2014, Pennington et al., 2015). Einige Studien konnten die Effektivität dieser lokalen Behandlungsoption demonstrieren. Die Arbeitsgruppe von Colletini behandelte kolorektale Lebermetastasen. Die lokale 2-Jahreskontrollrate betrug 81,2% und das 2-Jahresüberleben des Patientenkollektivs lag bei 57,3% bei einem medianen Überleben von 18 Monaten (Colletini et al., 2014). Ricke et al. erreichten eine 1-Jahreskontrollrate ihrer therapierten Lebermetastasen von 70% (Ricke et al., 2004). Wieners et al. führten die CT-gesteuerte Brachytherapie bei Lebermetastasen eines Mamma-Karzinoms als palliative Behandlungsmethode durch. Die lokale Kontrollrate der behandelten Lebermetastasen lag nach einem Jahr bei 93,5%. Das 1-Jahresgesamtüberleben ihres Patientenkollektivs lag bei 79% (Wieners et al., 2011). Vorteile der perkutanen CT-gesteuerten Brachytherapie sind die einzeitige Verwendung einer Hochdosisbestrahlung und die, aufgrund der Verankerung der Applikatoren im Tumorgewebe, Unabhängigkeit von Bewegungseinflüssen (z.B. Patientenatmung) (Ricke et al., 2004, Wieners et al., 2011, Pennington et al., 2015). Im Vergleich zu den thermoablativen Lokalverfahren zeigt diese Methode eine fehlende Größenlimitation der zu behandelnden Leberläsionen, eine Unabhängigkeit von möglichen Kühleffekten und die Möglichkeit der gezielten Schonung von umliegenden Risikostrukturen (Ricke et al., 2004). Der Nachteil der perkutanen Brachytherapie ist die Invasivität dieser Behandlungsmethode (Pennington et al., 2015). Mögliche Nebenwirkungen sind Blutungen, Abszesse, subkapsuläre Hämatome, gastrointestinale Ulzera, Pleuraergüsse, Schmerzen, Fieber, posttherapeutischer Ikterus, Übelkeit und Erbrechen (Ricke et al., 2004, Ricke et al., 2010, Wieners et al., 2011, Pennington et al., 2015).

1.3.4 Thermoablative Lokalverfahren

1.3.4.1 Kryoablation

Die Kryoablation ist ein thermoablatives Lokalverfahren, bei dem unter sonographischer Kontrolle, laparoskopisch oder offen-chirurgisch Sonden perkutan in das Zentrum der primären oder sekundären Lebermalignome eingeführt werden. Die Anzahl und Größe der Sonden ist dabei abhängig von der Tumorgröße (Pearson et al., 1999, Bageacu et al., 2007, Paganini et al., 2007). Durch die Sonden wird Argon oder flüssiger Stickstoff geleitet (Paganini et al., 2007, Pathak et al., 2011). Dadurch können Temperaturen von bis zu -196°C lokal im Tumorgewebe erreicht werden. Eine Proteindenaturation und eine zelluläre Dehydratation sind die Folgen, die zu einer Tumorzelldestruktion führen (Pearson et al., 1999, Joosten et al., 2005, Bageacu et al., 2007). Studien konnten zeigen, dass mittels Kryoablation behandelte Lebermalignome eine lokale Tumorkontrollrate von 47-91% aufweisen (Adam et al., 2002, Joosten et al., 2005). Eine mögliche postinterventionelle Komplikation ist das sogenannte Kryoschock-Syndrom, bei dem Zytokin-vermittelt eine systemische Erkrankung mit Fieber, Tachykardie und Tachypnoe ausgelöst wird (Paganini et al., 2007). Kontraindikationen der Kryotherapie sind Lebermalignome mit einem Durchmesser über 5 cm oder bei einer gefäßnahen, intrahepatischen Lage (Pearson et al., 1999).

1.3.4.2 Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)

Die laserinduzierte Thermotherapie ist eine minimal-invasive und loko-regionale, thermoablative Behandlungsmethode, bei der perkutan beispielsweise unter computertomographischer oder sonographischer Kontrolle zunächst ein Schleusensystem und Hüllkatheter interventionell in die hepatischen Tumormanifestationen positioniert werden. Anschließend werden Laserapplikatoren in die Hüllkatheter eingeführt. In der Regel handelt es sich dabei um Nd-YAG-Laser, die Licht im nahen Infrarot-Bereich produzieren. Es resultiert eine photothermische Tumordestruktion mit dem Effekt einer koagulativen Nekrose. Gesunde Zellen sind gegenüber der thermischen Exposition dabei weniger empfindlich, als entartete maligne Zellen, die eine signifikant höhere Sensibilität aufweisen. Besonders Patienten mit einem therapierten Primärtumor, ohne weitere extrahepatische Tumormanifestationen, mit einer maximalen Anzahl von fünf Lebermetastasen und einem Metastasendurchmesser unter 5 cm profitieren von einer Behandlung mittels LITT. Die Vorteile der LITT sind ein ambulantes Therapiemanagement, die Durchführbarkeit in Lokalanästhesie und eine geringe Komplikationsrate (Vogl et al., 2000a, Vogl et al., 2000b, Vogl et al., 2001, Vogl et al., 2004). Mit Hilfe der LITT therapierte hepatische Tumormanifestationen demonstrierten eine lokale Tumorkontrollrate von 76-97,8%. Das 5-Jahresüberleben betrug dabei bis zu 38% bei einem medianen Überleben der

Patientenkollektive von 22-47 Monaten (Vogl et al., 2001, Mensel et al., 2005, Pacella et al., 2006).

1.3.4.3 Radiofrequenzablation (RFA)

Die Radiofrequenzablation ist ein minimal-invasives, thermoablatives Verfahren, bei dem CT-gesteuert, sonographisch oder offen-chirurgisch eine Sonde mit einer Elektrode in die hepatischen Tumormanifestationen eingeführt wird (Kormann et al., 2001, Abitabile et al., 2007, Clark and Smith, 2014). Ein Wechselstromgenerator produziert dabei Strom mit einer Frequenz von 350-500 kHz. Das Tumorgewebe wird mit einer Leistung von 25-150 W koaguliert. Der hergestellte Stromfluss erzeugt im Zielgewebe starke Ionenbewegungen, durch die wiederum Wärme entsteht und eine Koagulationsnekrose resultiert. Die Leistung, Applikationszeit, Länge und Temperatur der Nadelelektrode, Hitzeleistung und der Wärmeverlust durch Konvektion beeinflussen dabei die Größe der thermischen Läsion (Kormann et al., 2001). Die RFA weist eine geringe Mortalität und Morbidität auf. Komplikationen durch Nadelverletzungen und Infektionen sind möglich (Fonseca et al., 2014). Am effektivsten ist die RFA bei Läsionen mit einer Größe unter 3 cm und bei Patienten mit 1-3 kleinen Läsionen in der Leberperipherie. Läsionen in der Nähe großer Gefäße, mit direkter Lage zum Diaphragma oder zu großen Gallenwegen sind diesem Behandlungsverfahren nur schwer zugänglich (Curley, 2001, Clark and Smith, 2014). Die Arbeitsgruppen von Hur und Aloia beschrieben in ihren Studien bei der RFA kolorektaler Lebermetastasen eine Patientenkontrollrate von 72 bzw. 63%. Das 5-Jahresüberleben lag bei 25,5 bzw. 27% (Aloia et al., 2006, Hur et al., 2009). Weitere Studien demonstrierten eine lokale Tumorkontrollrate von 61-98,2% bei ihren mittels RFA behandelten Lebermetastasen unterschiedlichsten Ursprungs (Rossi et al., 1996, Curley et al., 1999, Solbiati et al., 2001, Jakobs et al., 2006, Abitabile et al., 2007, Veltri et al., 2008, Liu and Qian, 2014).

1.3.5 Strahlentherapie von Lebermetastasen

1.3.5.1 Entwicklung der Strahlentherapie in der kurativen Behandlung von Lebermetastasen

In der Behandlung von Lebermetastasen stellte die Strahlentherapie in der Vergangenheit keine kurative Therapiealternative dar. Der Grund liegt zum einen in einer hohen Strahlensensibilität des Leberparenchyms und der damit zusammenhängenden Gefahr der Entwicklung einer strahleninduzierten Hepatopathie (RILD). Zum anderen fehlten die technischen Voraussetzungen, eine kurative Strahlendosis lediglich auf die Metastasen zu richten (Combs et al., 2010). Für die Entwicklung einer RILD bei einer konventionellen Ganzleberbestrahlung mit einer Gesamtdosis zwischen 30 und 35 Gy und entsprechenden Einzeldosen von 2 Gy beträgt die Strahlentoleranz der Leber ca. 5% (Ingold et al., 1965,

Feigen et al., 1983, Emami et al., 1991, Lawrence et al., 1992, Combs et al., 2010). Die Strahlentherapie der Leber erfolgte vor allem in rein palliativer Intention. Die lokale Kontrolle der hepatischen Metastasen (Borgelt et al., 1981, Hoegler, 1997) und ein verlängertes Überleben konnten dadurch jedoch nicht wesentlich verbessert werden (Leibel et al., 1987, Hellmann et al., 1992, Russell et al., 1993, Robertson et al., 1995). Dabei stellt die Symptomkontrolle bei einer diffusen und fortgeschrittenen Lebermetastasierung mit Kapselspannungsschmerz und eventueller Cholestase bis heute noch eine Indikation zur Ganzleberbestrahlung dar. Durch den Fortschritt der dreidimensional geplanten Strahlentherapie, die auf CT- bzw. MRT-Schnittbildgebungen basiert, und die Anwendung der stereotaktischen Strahlentherapie (SBRT) sind lokale Dosisescalationen und damit kurative Behandlungsintentionen möglich geworden (Combs et al., 2010). Blomgren et al. demonstrierten dabei mit ihren Untersuchungen als erste Arbeitsgruppe die Wirksamkeit der potentiell kurativen Radiotherapie in der Behandlung extrakranieller Tumore mittels SBRT (Blomgren et al., 1995, Blomgren et al., 1998).

Historie der extrakraniellen stereotaktischen Strahlentherapie

Die SBRT in der Behandlung extrakranieller Tumore ist historisch gesehen eine Weiterentwicklung der kranialen Stereotaxie, die der schwedische Neurochirurg Lars Leksell prägte. Er entwickelte eine nicht-invasive, chirurgisch präzise Behandlungsmethode mit der sich intrakranielles Gewebe und Läsionen in einer einzigen Therapiesitzung zerstören lassen (Leksell, 1949). In Zusammenarbeit mit dem schwedischen Physiker Börje Larsson entwarf er im Jahre 1968 das sogenannte GammaKnife (Elekta Instruments AB, Stockholm, Schweden). Die verwendeten Gammastrahlen stammen aus Cobalt⁶⁰-Quellen, die mit einer hohen Genauigkeit auf das zu bestrahlende Volumen gerichtet werden. Zur Sicherstellung der Bestrahlungspräzision und der Vermeidung einer Lageveränderung des Zielvolumens wird der Kopf des Patienten mittels eines individuellen, stereotaktischen Rahmens, der an einem Kollimator-Helm befestigt ist, fixiert. Ein großer Vorteil dieser Behandlungsstrategie liegt in der Verwendung einer hohen, einzeitigen Bestrahlungsdosis unter Schonung des umliegenden, gesunden Gewebes. Lars Leksell bezeichnete dieses therapeutische Vorgehen als „Radiochirurgie“ (Leksell, 1971, Steiner et al., 1972, Larsson et al., 1974, Leksell, 1983).

1.3.5.2 Die klassische, stereotaktische Strahlentherapie in der Behandlung extrakranieller Tumore

Bestrahlungstechnik

Die stereotaktische Strahlentherapie wird als sogenannte Konformationsbestrahlung durchgeführt, durch die eine dreidimensionale Anpassung an das Tumervolumen erfolgt. Durch die an den Linearbeschleuniger angebrachten Rundkollimatoren (bei der Bestrahlung regulär geformter Zielvolumina) oder Multi-Leaf-Kollimatoren (bei der Bestrahlung irregulär geformter Zielvolumina) können die Bestrahlungsfelder an die Geometrie des jeweiligen Planungszielvolumens (PTV) angepasst werden (Debus et al., 1997). Aufgrund des steilen Dosisgradienten außerhalb des Zielvolumens werden dabei umliegende, gesunde Gewebe und Risikostrukturen (OAR) geschont (Potters et al., 2010). Bei der SBRT können im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie durch Lagerungs- und Planungstechniken hohe Dosen exakt auf das zu bestrahlende Tumervolumen gerichtet werden (Ernst et al., 2006, Combs et al., 2010). Mit Hilfe der dreidimensionalen Bildgebung, der exakten Zielvolumendefinition und einer notwendigen Patientenimmobilisation ist eine Reduktion der in der Bestrahlungsplanung zu berücksichtigenden Sicherheitssäume möglich.

Im klinischen Alltag sind folgende Anwendungen der Stereotaxie üblich (Combs et al., 2010):

- Stereotaktische Radiochirurgie (SRS): Die Applikation der Strahlendosis erfolgt einzzeitig.
- Hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie (HFSRT): Hohe Einzeldosen werden auf wenige Fraktionen verteilt.

Patientenlagerung und Reduktion der atemabhängigen Tumorbewegungen

Entscheidend für den Erfolg der hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie mit hohen Einzeldosen ist sowohl die exakte und reproduzierbare Lagerung des Patienten (z.B. auf individuell geformten Vakuummatratzen oder mit speziellen Masken) als auch die präzise Zielvolumenlokalisation bzw. -bestrahlung. Mit Hilfe eines stereotaktischen Rahmens (Elekta Instrument AB, Stockholm, Schweden) (Lax et al., 1994), an dem eine Vakuummatratze befestigt ist, erfolgt zum einen die Einstellung des Isozentrums des zu bestrahlenden Zielvolumens anhand stereotaktischer Koordinaten in einem dreidimensionalen Raum, zum anderen eine Reduktion atemabhängiger Tumorbewegungen. Bei der Verwendung LINAC-assoziierter CTs (z.B. Cone-Beam-CT), stereotaktischen Ultraschalls oder sogenannter „Electronic Portal Imaging Devices“ (EPID) mit einer Knochen-bezogenen Isozentrumsverifikation kann auf stereotaktische Lagerungshilfen verzichtet werden. Hierbei erfolgt die Einstellung des Isozentrums anhand seiner Lage relativ zum Zielvolumen (Wulf et al., 2006b). Folgende Methoden dienen der Kontrolle und der Reduktion von Atemexkursionen während einer Bestrahlungssitzung (Giraud et al., 2006):

- *„Breathhold“*

Die Bestrahlung des Zielvolumens erfolgt nur in Atempausen, wobei zwei Techniken unterschieden werden. Bei der „Voluntary Breath-Hold“-Technik hält der Patient bewusst und freiwillig die Luft zeitweilig an. Bei der „Active Breath-Hold“-Technik wird die Luftzufuhr zum Patienten mittels eines Ventils kurzfristig unterbrochen (Wong et al., 1999).

- *„Breathing-Synchronized Radiotherapy“ (Respiratory Gating)*

Der Atemzyklus des Patienten wird z.B. durch ein Kamerasystem und an ihm angebrachte optische Marker detektiert. Bei Erreichen bestimmter Phasen des Atemzyklus erfolgt die Bestrahlung des Zielvolumens.

- *„Tumour Tracking“*

Es erfolgt eine Echtzeitlokalisierung des Zielvolumens während der Behandlung. Der LINAC folgt dabei dem atemabhängigen Tumolvolumen und gewährleistet damit eine kontinuierliche Bestrahlung des Zielvolumens.

- *Mechanische Bauchpresse*

Hierbei wird eine Platte verwendet, die an den stereotaktischen Rahmen befestigt werden kann. Die abdominelle Kompression ermöglicht eine effektive Reduktion atemabhängiger Tumorbewegungen (Wunderink et al., 2008).

Physikalische Bestrahlungsplanung und Zielvolumendefinition

Für die Anfertigung eines physikalischen Bestrahlungsplanes werden computerbasierte Planungssoftwares verwendet, in die die jeweilige Bestrahlungsmethode oder auch die physikalischen Charakteristika der gewählten Strahlung einbezogen werden. Nach exakter Analyse aller Befunde eines Patienten und der Indikationsstellung zur hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie im Rahmen einer onkologischen Tumorkonferenz wird im Vorfeld einer Bestrahlungsbehandlung für jeden Patienten ein individuelles Planungs-CT (ggf. mit Verwendung von Kontrastmittel: früh, portalvenös, spät) unter stereotaktischen Rahmenbedingungen erstellt. Um eine präzise Bestrahlungsplanung zu gewährleisten, kann ein weiteres Bildgebungsverfahren (z.B. MRT oder PET) zusätzlich hinzugezogen werden. Zur besseren Beurteilbarkeit späterer Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) werden im Planungs-CT immer die gesamte Leber und die umgebenden Risikoorgane (OAR) abgebildet. Die Sicherstellung übereinstimmender Füllungszustände des Magens setzt sowohl bei der Bestrahlungsplanung als auch bei der eigentlichen Bestrahlungsbehandlung die Nüchternheit des Patienten voraus (Wulf et al., 2006b). Die dreidimensionalen

Datensätze werden mittels einer Planungssoftware zusammengeführt und die Tumorregion lokal fusioniert. Anschließend erfolgt durch den Strahlentherapeuten die manuelle Definition und Konturierung der Zielvolumina sowie der Risikostrukturen (OAR) (Kilby et al., 2010). Auf der Grundlage des ICRU Reports 50 aus dem Jahre 1993 und des ICRU Reports 62 aus dem Jahre 1999 werden bei der Bestrahlungsplanung international einheitlich verschiedene Zielvolumina berücksichtigt. Das makroskopische Tumolvolumen (GTV) beschreibt das in der Diagnostik sichtbare Tumolvolumen. Das klinische Tumolvolumen (CTV) besteht aus dem GTV und zusätzlich aus einem Bereich, in dem eine mikroskopische Tumorausbreitung wahrscheinlich ist. Das Planungszielvolumen (PTV) stellt das eigentliche Zielvolumen dar. Es umschließt das CTV und beinhaltet zusätzlich einen Sicherheitssaum, der den Bereich möglicher Lageverschiebungen des zu bestrahlenden Tumolvolumens markiert (ICRU, 1993, ICRU, 1999, Burnet et al., 2004). Die individuell ermittelte Beweglichkeit des Zielvolumens bzw. das geplante PTV beinhaltet atemabhängige Tumorbewegungen und deren Kompensationsmechanismen (z.B. abdominelle Kompression), eventuelle Patientenbewegungen, Lagerungsungenauigkeiten des jeweiligen stereotaktischen Systems und eventuelle Ungenauigkeiten in der Repositionierung des Patienten. Im nächsten Schritt erfolgt die Berechnung der benötigten Strahlenfelder und die jeweilige Dosisverteilung (Ernst et al., 2006). Um eine Verschiebung geplanter Strahlungsfelder zu vermeiden, wird vor jeder Bestrahlungsbehandlung auf dem Behandlungstisch eine Verifikation des Zielvolumens relativ zum Isozentrum, beispielsweise durch Cone-Beam-CT, durchgeführt (Wulf et al., 2006b).

Nebenwirkungen der stereotaktischen Strahlentherapie von Lebermetastasen

In der Radiotherapie werden akute (≤ 90 Tage nach Bestrahlung) und chronische (> 90 Tage nach Bestrahlung) Nebenwirkungen anhand der „Common Terminology Criteria of Adverse Events“ (CTCAE)- und „Radiation Therapy Oncology Group“ (RTOG)/ „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC)-Indizes beurteilt. Dabei werden 6 Grade unterschieden. Grad 0 bedeutet, dass ein bestimmtes unerwünschtes Ereignis nicht aufgetreten ist. Grad 5 besagt, dass eine Nebenwirkung zum Tod des Patienten führte (Cox et al., 1995, NCI, 2009). Die gravierendste Nebenwirkung in der Strahlentherapie von Lebertumoren stellt die strahleninduzierte Hepatopathie (RILD) dar, die sich in einer anikterischen Hepatomegalie mit Aszites und erhöhten Leberparametern im Serum äußert und durchaus zum Tod des Patienten führen kann. Typischerweise tritt sie in einem Zeitraum von 2 Wochen bis 3 Monate nach Radiotherapie auf (Combs et al., 2010). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer RILD ist bei strenger Indikationsstellung für eine SBRT jedoch gering (Wulf et al., 2006b). Gewöhnliche akute Nebenwirkungen nach stereotaktischer Strahlentherapie sind Müdigkeit, Unwohlsein, Übelkeit/Erbrechen,

hepatische Schmerzen, Diarrhoe und Dermatitis, die jedoch selten einen Grad ≥ 3 erreichen (Milano et al., 2008, Hoyer et al., 2012, Bibault et al., 2013). Mögliche chronische Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, radiogene Pneumonitiden, radiogene Rippenfrakturen, Thoraxschmerzen, Leberfibrose, portale Hypertension und Aszites (Wulf et al., 2006b, Goodman et al., 2010, van der Pool et al., 2010, Almaghrabi et al., 2012).

2 Fragestellung und Intention der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand des behandelten Patientenkollektivs die Effektivität der hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie mittels des CyberKnife-Linearbeschleunigers als lokalablativ Therapiealternative in der Behandlung von Lebermetastasen zu untersuchen.

Folgende Punkte wurden dabei überprüft:

- Analyse der Endpunkte:
 - ➔ Lokalrezidivfreies Intervall
 - ➔ Progressionsfreies Intervall
 - ➔ Progressionsfreies Überleben
 - ➔ Gesamtüberleben

- Betrachtung des Einflusses unterschiedlicher Variablen auf die zuvor definierten Endpunkte:
 - ➔ Alter und Geschlecht des Patienten
 - ➔ Karnofsky-Index des Patienten
 - ➔ primäre Tumorentität
 - ➔ extrahepatischer Status zu Therapiebeginn
 - ➔ Vortherapie der zu bestrahlenden Lebermetastasen
 - ➔ intrahepatische Lokalisation der zu bestrahlenden Metastasen
 - ➔ die applizierte Gesamtdosis
 - ➔ die lokale Kontrolle der bestrahlten Lebermetastasen

- Überprüfung des Auftretens möglicher akuter und chronischer Nebenwirkungen als Folge der Radiotherapie

3 Material und Methoden

3.1 Studienart

Die Daten und Befunde der einzelnen Patienten, die im Zeitraum von März 2011 bis April 2014 im Saphir Radiochirurgie Zentrum Norddeutschland in Güstrow mit dem CyberKnife-Linearbeschleuniger aufgrund einer hepatischen Metastasierung therapiert worden sind, wurden gesammelt, analysiert und retrospektiv ausgewertet.

3.2 Datenerhebung

Die Grundlage der Datenerhebung stellten die jeweiligen Krankenakten der Patienten dar. Ihnen konnten alle wichtigen Informationen bezüglich der Patientendaten, der Anamnese, möglicher Vortherapien sowohl des Primärtumors als auch der Lebermetastasen, Laborwerte, Voruntersuchungen, Therapieplanung bzw. -durchführung der hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie und aufgetretene akute oder chronische Nebenwirkungen entnommen werden. Bei auswärtig durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen wurden die zuständigen Ärzte, Krankenhäuser oder auch Patienten bzw. Angehörige kontaktiert und fehlende Angaben vervollständigt. In Zusammenschau aller so gesammelten Informationen konnte für die überwiegende Mehrheit der Patienten ein Verlauf vom Zeitpunkt des jeweiligen Therapiebeginns bis zu den unterschiedlichen Nachsorgeterminen erstellt werden. Im Folgenden sind die erfassten Patienteninformationen aufgelistet:

- Name des Patienten
- Alter und Geschlecht des Patienten
- Karnofsky-Index des Patienten
- Erstdiagnose, Lokalisation und Histologie des Primarius
- Erstdiagnose von Lymphknoten- und Fernmetastasen
- Vorausgehende Therapiemaßnahmen (Resektion des Primarius, Chemotherapie, etc.)
- Erstdiagnose, Behandlungsindikation und Vortherapie der zu bestrahlenden Lebermetastasen
- Extrahepatischer Status des jeweiligen Patienten zu Therapiebeginn
- Intrahepatische Lokalisation und Größe der zu bestrahlenden Lebermetastasen
- Details zur durchgeführten SBRT: Beginn und Dauer, Bestrahlungstechnik, Zielvolumendefinitionen, applizierte Einzeldosis, die Fraktionierung und die Gesamtdosis
- Lokale Kontrolle der bestrahlten Lebermetastasen
- Datum und Therapie von im Verlauf nach SBRT entstandenen Lokalrezidiven
- Datum und Therapie von im Verlauf nach SBRT neu aufgetretenen Tumorrezidiven und Lymphknoten- und Fernmetastasen

- Akute Nebenwirkungen: Einteilung nach „Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0“ (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI, 2009)
- Chronische Nebenwirkungen: Einteilung nach dem „RTOG/ EORTC morbidity grading system for late radiation morbidity of the liver“ (Cox et al., 1995)
- Letzter Nachsorgetermin jedes Patienten
- Verstorbene Patienten zum Auswertungszeitpunkt

3.3 Bestrahlungsplanung und -durchführung am CyberKnife-Linearbeschleuniger

3.3.1 Entwicklung des CyberKnife-Systems

Das CyberKnife ist eine Weiterentwicklung des im Jahre 1968 entstandenen GammaKnife. In Zusammenarbeit unter anderem mit Prof. Dr. Achim Schweikard (Institut für Robotik und Kognitive Systeme, Universität Lübeck, Deutschland) entwickelte der amerikanische Neurochirurg Prof. Dr. John R. Adler (Stanford Universität, Kalifornien, USA) im Jahre 1987 das robotergestützte, rahmenlose CyberKnife-Radiochirurgie-System. Im Unterschied zum GammaKnife erfolgt die Bestrahlung rahmenlos. Die Behandlung intra- und extrakranieller, fixierter oder beweglicher Tumoren ist dadurch möglich und kann sowohl einzzeitig (SRS) als auch hypofraktioniert (HFSRT) durchgeführt werden.

3.3.2 Aufbau und Technik des CyberKnife-Bestrahlungs-Systems

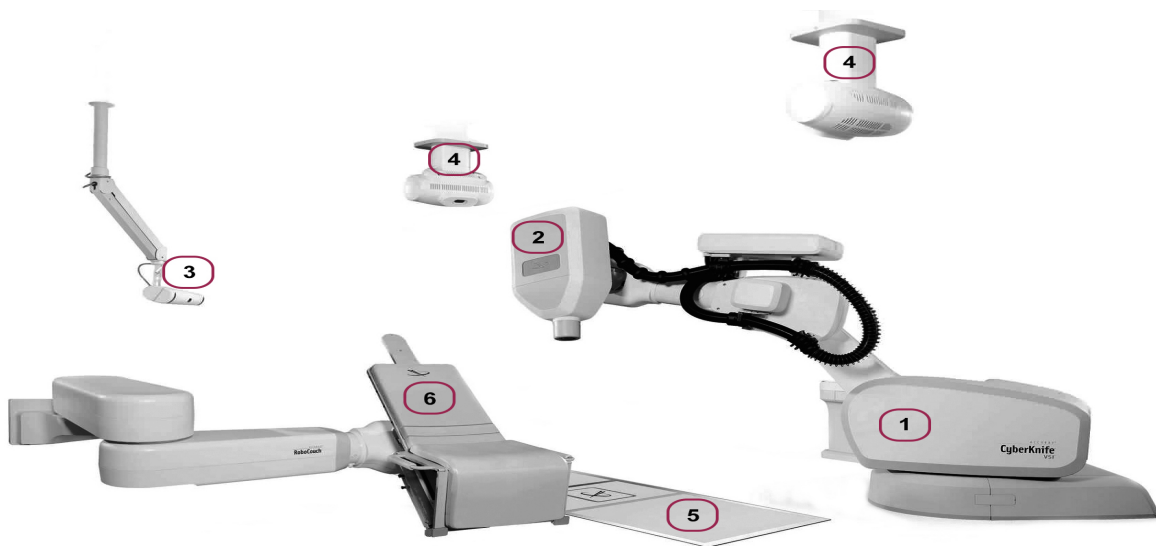


Abbildung 3.1: Aufbau und Bestandteile des CyberKnife-Systems mit (1) Roboter(-arm), (2) Linearbeschleuniger, (3) Kamera-System, (4) Stereo-Röntgenröhren, (5) Detektoren und (6) verstellbarer Patientenliege (Abbildung bearbeitet)

Das CyberKnife (Accuray Incorporated, Sunnyvale, Kalifornien, USA) ist ein in der Radiochirurgie verwendetes Bestrahlungsgerät. Es bietet die Möglichkeit einer rahmenlosen, stereotaktischen Radiochirurgie, bei der eine Fixierung des Patienten, im Vergleich zur

klassischen stereotaktischen Strahlentherapie, nicht notwendig ist (Adler et al., 1999, Kothary et al., 2009). Es gehört zu den bildgeführten Strahlentherapie-Systemen (IGRT) und ermöglicht eine Echtzeitlokalisierung des Tumervolumens während der Bestrahlungssitzung (Kothary et al., 2009).

Aufbau des Roboters bzw. des Roboterarms

Das CyberKnife besteht aus einem Linearbeschleuniger (LINAC), der auf einem Roboterarm (Kuka GmbH, Augsburg, Deutschland) befestigt ist und Photonen mit einer Energie von 6 MeV erzeugt. An den LINAC angebrachte Kollimatoren dienen der geometrischen Anpassung der Bestrahlungsfelder an das Planungszielvolumen (PTV) (Kilby et al., 2010). Zur Verfügung steht ein Set bestehend aus 12 verschiedenen Kollimatoren mit einem festen Durchmesser zwischen 5 und 60 mm oder ein Rundkollimator (Iris-Kollimator), der durch bewegliche Blenden eine variable Öffnungsfläche bietet (Echner et al., 2009, Kocher et al., 2014). Der Roboterarm besitzt sechs Freiheitsgrade, mit denen eine präzise Bewegung des LINAC in einem dreidimensionalen Raum um den Patienten herum möglich ist. Der Patient befindet sich dabei auf einem verstellbaren Behandlungstisch, der ebenfalls mehrere Freiheitsgrade besitzt. Für eine stabile und reproduzierbare Lagerung des Patienten, wird eine individuell geformte Vakuummatratze verwendet (Kilby et al., 2010, Kocher et al., 2014). In der Regel werden in einer Bestrahlungssitzung 100-150 vordefinierte Knotenpunkte von dem Roboterarm angesteuert, die um das Tumervolumen herum liegen. Von jedem dieser Knotenpunkte können einzelne Photonen auf unterschiedliche Bereiche innerhalb des Zielvolumens gerichtet werden (nicht-isozentrische Bestrahlung). Die Kombination der Röntgenstrahlen, die aus einem nicht-koplanaren Arbeitsbereich stammen, ermöglicht einen steilen Dosisgradienten, bei dem das Tumervolumen eine hohe und umliegende Strukturen eine geringe Strahlendosis erhalten (**Abbildung 3.2**) (Kilby et al., 2010, Rentsch et al., 2010, Kocher et al., 2014).

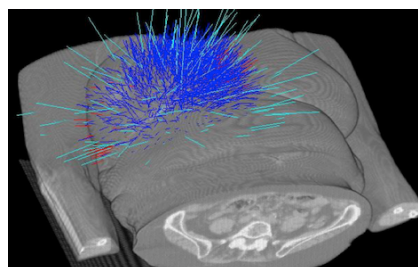


Abbildung 3.2: Die Abbildung zeigt die verschiedenen nicht-isozentrischen und nicht-koplanaren Einstrahlrichtungen (Abbildung bearbeitet)

Stereo-Röntgen-System

An der Decke des Behandlungsraumes befinden sich zwei konventionelle Stereo-Röntgenröhren, deren Röntgenstrahlen in einem Einfallswinkel von 45° auf Flachbilddetektoren treffen. Die Detektoren bestehen aus einem Cäsium-Iodid-Szintillator und Silizium-Photodioden, mit denen hochauflösende digitale Röntgenbilder zur Tumorlokalisation erzeugt werden (1024 x 1024 Pixel mit einer 16-Bit-Auflösung). Zur Orientierung bei fixierten Tumoren dienen knöcherne Referenzstrukturen (z.B. Schädel, Wirbelsäule). Bei beweglichen Tumoren (z.B. in der Leber) handelt es sich in der Regel um röntgendichte Marker (z.B. Gold-Seeds), die in bzw. um den Tumor herum perkutan entweder CT-oder Ultraschall-gesteuert implantiert werden (**Abbildung 3.3**) (Kothary et al., 2009, Kilby et al., 2010, White et al., 2012, Kocher et al., 2014). Gold ist dabei dichter als andere Materialien und stellt sich in der Bildgebung einheitlich dar. Die Marker haben einen Durchmesser von 0,8 bis 1,2 mm und eine Länge von 3 bis 6 mm (Kilby et al., 2010, White et al., 2012). Im nächsten Schritt erfolgt ein automatischer Abgleich der während der Bestrahlungssitzung erzeugten Röntgenbilder mit den mittels des Planungs-CT erstellten „digital rekonstruierten Röntgenbildern“ (DRR). Bei einer Abweichung der aktuellen von der geplanten Tumorposition, erfolgt ein Bewegungsausgleich durch den Roboterarm (Kilby et al., 2010).

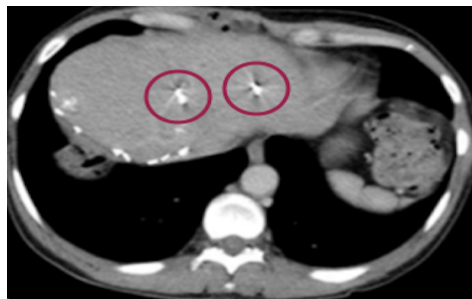


Abbildung 3.3: Die Abbildung zeigt eine CT-Schichtaufnahme mit zwei in der Leber implantierten, röntgendichten Gold-Markern (rot umkreist) (Abbildung bearbeitet)

Stereo-Kamera-System

Das Stereo-Kamerasystem, das über einen flexiblen Arm an der Decke des Behandlungsraumes befestigt ist, besteht aus drei CCD-Kameras. Sie registrieren mit einer kontinuierlichen Frequenz von ca. 30 Hz anhand externer, optischer Marker die Atembewegungen des Patienten. Bei den Markern handelt es sich um kleine aktive Infrarotsender (Flashpoint FP 5000, Image Guided Technologies, Incorporated, CO., USA), die auf dem Patienten angebracht werden (Sayeh et al., 2007, Kilby et al., 2010).

Synchrony Respiratory Tracking System

Die Besonderheit an der rahmenlosen CyberKnife-Radiochirurgie-Technik ist das „Synchrony Respiratory Tracking System“ (SRTS), das atemabhängige Tumorbewegungen in Echtzeit (Real-Time-Tracking) erkennt und über den Roboterarm kompensiert (Keall et al., 2006). Das Konzept basiert auf einem Korrelationsmodell, das zwischen interner Tumorposition (Gold-Seeds) und externen Markerbewegungen (Infrarotsender) erstellt wird (Sayeh et al., 2007, Kilby et al., 2010, Kocher et al., 2014). Dafür werden vor Behandlungsbeginn Röntgenaufnahmen in unterschiedlichen Phasen des Atemzyklus des Patienten zur Tumorkomposition durchgeführt und mit den zeitgleich erfassten externen Markerpositionen in Beziehung gesetzt. Das Korrelationsmodell wird während der Behandlung kontrolliert und aktualisiert. Die durch die Datenverarbeitung und Trägheit des Roboters entstehenden Zeitlatenzen (ca. 115 ms) werden durch einen sogenannten Prädiktor ausgeglichen. Verzögerungen in der Ausführung der Atemkompensation werden somit minimiert (Seppenwoolde et al., 2007, Rentsch et al., 2010, Kilby et al., 2010). Die parallele Mitbewegung des LINAC mit dem zu bestrahlenden Zielvolumen sowie die kontinuierliche, präzise Bestrahlung ermöglichen die Verwendung einer hohen Strahlendosis. Die uneingeschränkte Respiration des Patienten wird zusätzlich gewährleistet (Sayeh et al., 2007, Kilby et al., 2010). Verschiedene Atemtechniken (z.B. Breathhold-Technik, siehe Seite 17), die eine hohe Compliance und ein gutes Training seitens des Patienten voraussetzen, werden dadurch vermieden (Wong et al., 1999). Ein weiterer Vorteil in der Verwendung des SRTS ist die Möglichkeit der Reduktion des zu bestrahlenden Planungszielvolumens (PTV) durch Reduktion der umgebenden Sicherheitsbegrenzungen (Margin) (Hoogeman et al., 2009, Kocher et al., 2014).

3.3.3 Physikalische Bestrahlungsplanung und Zielvolumendefinition

Die Auswahl der Patienten des vorliegenden Kollektivs, die der CyberKnife-Radiotherapie zugeführt wurden, erfolgte im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz, die sich aus Allgemeinchirurgen, Strahlentherapeuten/-physikern, Radiologen und Onkologen zusammensetzte. Für die optimale, dreidimensionale Bestrahlungsplanung wurde bei jedem Patienten ein Planungs-CT (ohne Kontrastmittel, Schichtdicke 1,5 mm) und eine kontrastmittelunterstützte MRT-Untersuchung (Gadovist®-Applikation und „Late Enhancement“ nach ca. 20 Minuten) durchgeführt und für die exakte Reproduzierbarkeit der Patientenlagerung eine individuell angepasste Vakuummatratze verwendet. Um mögliche Deformationen gering zu halten, fanden beide Bildgebungen am selben Tag statt. Die dreidimensionalen Datensätze beider Untersuchungen wurden anschließend zusammengeführt und die Tumorregion mittels der Planungssoftware „Multiplan®“ (Accuray Incorporated, Sunnyvale, Kalifornien, USA) lokal fusioniert. Die Definition und Konturierung

sowohl der Zielvolumina (z.B. GTV, PTV) als auch der umliegenden Risikoorgane (OAR) erfolgte durch einen Strahlentherapeuten. Die Erstellung und Berechnung der an das Planungszielvolumen (PTV) geometrisch optimierten Strahlungsfelder und der Dosisverteilung erfolgte Computer-assistiert durch einen Strahlenphysiker. Dabei wurde beachtet, dass das Zielvolumen eine hohe und homogene Strahlendosis erhält, ein steiler Dosisgradient zum umliegenden, gesunden Gewebe hin besteht und die Toleranzdosen der Risikoorgane nicht überschritten werden. Für die Sicherstellung einer ausreichenden Leberschonung, vor allem zur Risikoreduktion einer strahleninduzierten Hepatopathie (RILD), wurde anhand der Empfehlung der Leitlinie für die extrakranielle, stereotaktische Strahlentherapie der „Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie“ (DEGRO) (Wulf et al., 2006b) auf Grundlage diverser Studien (Schefter et al., 2005, Kavanagh et al., 2006, Rusthoven et al., 2009, McCammon et al., 2009, Rule et al., 2011, Lanciano et al., 2012, Scorsetti et al., 2013, Comito et al., 2014) bei der Dosisverteilung berücksichtigt, dass mindestens 700 cm³ oder 35% des normalen Lebergewebes mit einer Dosis unter 3 x 5 Gy behandelt wird.

3.3.4 Toleranzdosen der Risikostrukturen (OAR)

Risikostrukturen repräsentieren gesunde, das Tumorgewebe umgebende Gewebe, deren Strahlensensibilität die Bestrahlungsplanung signifikant beeinflussen kann. Die jeweiligen Toleranzdosen sollten daher im Rahmen einer Radiotherapie berücksichtigt und nicht überschritten werden. Die in der **Tabelle 3.1** aufgeführten Risikoorgane wurden im Rahmen der Bestrahlungsplanung zur stereotaktischen Strahlentherapie der Lebermetastasen berücksichtigt.

Tabelle 3.1: Übersicht der Risikoorgane mit ihren jeweiligen Toleranzdosen in Abhängigkeit des Fraktionierungsschemas (Timmerman, 2008)

Risikoorgan	Volumen (ml)	1 Fraktion (Fx)		3 Fraktionen (Fx)		5 Fraktionen (Fx)	
		max. Volumendosis (Gy)	max. Punktdosis (Gy)	max. Volumendosis (Gy)	max. Punktdosis (Gy)	max. Volumendosis (Gy)	max. Punktdosis (Gy)
Spinalkanal	<0,25	10	14	18 (6 Gy/Fx)	22 (7,3 Gy/Fx)	22,5 (4,5 Gy/Fx)	30 (6 Gy/Fx)
Ösophagus	<5	14,5	19	21 (7 Gy/Fx)	27 (9 Gy/Fx)	27,5 (5,5 Gy/Fx)	35 (7 Gy/Fx)
Herz/Perikard	<15	16	22	24 (8 Gy/Fx)	30 (10 Gy/Fx)	32 (6,4 Gy/Fx)	38 (7,6 Gy/Fx)
Trachea und ipsilateraler Bronchus	<4	8,8	22	15 (5 Gy/Fx)	30 (10 Gy/Fx)	18 (3,6 Gy/Fx)	38 (7,6 Gy/Fx)
Magen	<10	13	16	21 (7 Gy/Fx)	24 (8 Gy/Fx)	28 (5,6 Gy/Fx)	32 (6,4 Gy/Fx)
Duodenum	<5	8,8	16	15 (5 Gy/Fx)	24 (8 Gy/Fx)	18 (3,6 Gy/Fx)	32 (6,4 Gy/Fx)
Jejunum/Ileum	<5	9,8	19	16,2 (5,4 Gy/Fx)	27 (9 Gy/Fx)	19,5 (3,9 Gy/Fx)	35 (7 Gy/Fx)
Colon	<20	11	22	20,4 (6,8 Gy/Fx)	30 (10 Gy/Fx)	25 (5 Gy/Fx)	38 (7,6 Gy/Fx)

3.4 Statistik

3.4.1 Endpunkte

Bei der Berechnung der verschiedenen Überlebenskurven wurde jeweils der Zeitraum von Therapiebeginn der SBRT bis zum Auftreten des untersuchten Ereignisses gewählt. Ist ein Ereignis im Beobachtungszeitraum jedoch nicht eingetreten, wurden die betroffenen Patienten bzw. die jeweilige(n) Lebermetastase(n) nach ihrer letzten Nachsorgeuntersuchung zensiert.

- *Lokalrezidivfreies Intervall*

Das lokalrezidivfreie Intervall beschreibt den Zeitraum von Therapiebeginn der SBRT bis zum Auftreten einer radiologisch bestätigten Größenzunahme der bestrahlten Lebermetastase.

- *Progressionsfreies Intervall*

Das progressionsfreie Intervall stellt die Zeitspanne von Bestrahlungsbeginn bis zum Auftreten eines klinischen oder radiologischen Lokalrezidivs, eines Rezidivs/ Progression des Primarius oder der Manifestation von Lymphknoten- oder Fernmetastasen dar.

- *Progressionsfreies Überleben*

Bei der Betrachtung des progressionsfreien Überlebens wurden sowohl der Todeszeitpunkt als auch eine hepatische bzw. extrahepatische Krankheitsprogression als Ereignis gewertet. Patienten, die im Beobachtungszeitraum weder verstorben noch eine Krankheitsprogression erfahren haben, wurden nach ihrer letzten Nachsorgeuntersuchung bzw. nach dem Zeitpunkt eines anderweitigen persönlichen Kontakts (z.B. Telefongespräch) als zensiert betrachtet.

- *Gesamtüberleben*

Bei der Untersuchung des Gesamtüberlebens wurde bei verstorbenen Patienten der Todeszeitpunkt als Ereignis definiert. Lebende Patienten wurden nach ihrer letzten Nachsorgeuntersuchung bzw. nach dem Zeitpunkt des letzten anderweitigen persönlichen Kontakts (z.B. Telefongespräch) als zensiert betrachtet.

3.4.2 Responsekriterien

Zur Beurteilung des Therapieerfolgs nach stereotaktischer Strahlentherapie der Lebermetastasen wurden analog der „Basisdokumentation für Tumorkranke“ der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) folgende Responsekriterien formuliert (Dudeck et al., 1999):

- *Vollremission* (CR)

Kein Nachweis der Tumormanifestationen für eine Mindestdauer von einem Monat.

- *Teilremission* (PR)

Verkleinerung der Tumormanifestationen um 50% oder mehr ohne Nachweis neuer Tumormanifestationen für eine Mindestdauer von einem Monat und subjektiv eine deutliche Besserung von Tumorsymptomen.

- *Stabile Krankheitssituation* (SD)

Keine wesentliche Änderung der Tumorsituation (Verkleinerung um weniger als 50% oder geringe Zunahme um weniger als 25%) oder Veränderungen wie bei CR oder PR für eine Mindestdauer von einem Monat und eine subjektiv unveränderte Tumorsymptomatik.

- *Progression* (PD)

Größenzunahme der Tumormanifestationen um 25% oder mehr und / oder das Auftreten neuer Tumormanifestationen.

3.4.3 Datenverwaltung und Auswertung

Die erhobenen, patientenbezogenen Daten wurden in einem ersten Schritt in das Tabellenkalkulationsprogramm „Microsoft® Excel®“ eingefügt und sortiert. Anschließend erfolgte der komplikationslose Transfer der Datensammlung in das Statistikprogramm „IBM® SPSS® Statistics Version 20“. Zur Überprüfung einer möglichen Abhängigkeit der oben genannten Beobachtungsendpunkte von verschiedenen Einflussfaktoren wurden die Patienten bzw. die bestrahlten Lebermetastasen bei der statistischen Auswertung jeweils in unterschiedliche Gruppen unterteilt:

- Die Patienten wurden anhand der Lokalisation des Primarius in zwei Gruppen eingeteilt (Kolorektales Karzinom vs. Andere Lokalisation).
- Die Patienten wurden anhand des extrahepatischen Status zu Therapiebeginn in zwei Gruppen gegliedert (NED vs. SD/PD).
- Bei der Betrachtung der Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Intervall bzw. Überleben bei Patienten mit mehreren, bestrahlten Leberläsionen wurde für die statistische Berechnung jeweils nur eine Lebermetastase anhand folgender Kriterien berücksichtigt:
 - Waren mehrere Lebermetastasen eines Patienten nach Behandlung lokal kontrolliert und eine Lebermetastase lokal rezidiert, wurde das Lokalrezidiv berücksichtigt.
 - Waren alle Lebermetastasen eines Patienten entweder lokal kontrolliert oder lokal rezidiert, wurde die Lebermetastase mit dem größten GTV ausgewählt.

- Die Patienten bzw. die Lebermetastasen wurden anhand des GTV jeweils in zwei Gruppen unterteilt:

OS bzw. PFI/PFS

- ♦ $\leq 25,1 \text{ cm}^3$ vs. $> 25,1 \text{ cm}^3$ (Median)
- ♦ $\leq 49 \text{ cm}^3$ vs. $> 49 \text{ cm}^3$ (Mittelwert)

LFI

- ♦ $\leq 12,3 \text{ cm}^3$ vs. $> 12,3 \text{ cm}^3$ (Median)
- ♦ $\leq 33,4 \text{ cm}^3$ vs. $> 33,4 \text{ cm}^3$ (Mittelwert)

- Für den exakten Vergleich der verabreichten Strahlendosen untereinander, die sich unter anderem in der Fraktionierung unterschieden, wurde im ersten Schritt die biologisch effektive Dosis (BED) jeder bestrahlten Lebermetastase berechnet. Anschließend wurde die sogenannte „Normalized Total Dose“ (NTD) sowohl im GTV als auch im PTV ermittelt. Diese entsprach der biologisch, effektiven Dosis mit einer verabreichten Einzeldosis von 2 Gy pro Fraktion. Folgende Formel wurde zur Berechnung herangezogen:

$$\text{minimale NTD} = n \times d \times \frac{d + \alpha/\beta}{2 \text{ Gy} + \alpha/\beta}$$

Anmerkung:

n: Anzahl der Fraktionen

d: Minimale, applizierte Gesamtdosis im GTV bzw. PTV

α/β -Ratio für Tumorgewebe: 10 Gy

Folgende Patientengruppen konnten anhand der min. NTD im GTV bzw. PTV für die Untersuchungsendpunkte gebildet werden:

OS bzw. PFI/PFS

min. NTD im GTV:

- ♦ $\leq 134,8 \text{ Gy}$ vs. $> 134,8 \text{ Gy}$ (Median)
- ♦ $\leq 127,5 \text{ Gy}$ vs. $> 127,5 \text{ Gy}$ (Mittelwert)

min. NTD im PTV:

- ♦ $\leq 93,8 \text{ Gy}$ vs. $> 93,8 \text{ Gy}$ (Median)
- ♦ $\leq 83,9 \text{ Gy}$ vs. $> 83,9 \text{ Gy}$ (Mittelwert)

LFI

min. NTD im GTV:

- ♦ $\leq 133,4 \text{ Gy}$ vs. $> 133,4 \text{ Gy}$ (Median)
- ♦ $\leq 121,2 \text{ Gy}$ vs. $> 121,2 \text{ Gy}$ (Mittelwert)

min. NTD im PTV:

- ♦ $\leq 88,9 \text{ Gy}$ vs. $> 88,9 \text{ Gy}$ (Median)
- ♦ $\leq 79,1 \text{ Gy}$ vs. $> 79,1 \text{ Gy}$ (Mittelwert)

- Die Patienten wurden anhand der applizierten, durchschnittlichen GTV-Dosis in zwei Gruppen unterteilt ($\leq 53 \text{ Gy}$ vs. $> 53 \text{ Gy}$).

3.4.4 Statistische Methoden

Die erstellten Überlebenskurven und die Diagramme für das lokalrezidiv- und progressionsfreie Intervall bzw. das progressionsfreie Überleben wurden nach der Methode von Edward L. Kaplan und Paul Meier berechnet und anschließend mit Hilfe des Log-rank-Tests miteinander verglichen. Das Signifikanzniveau lag immer bei $p=0,05$.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Indikation zur CyberKnife-Radiotherapie

Im Saphir Radiochirurgie Zentrum Norddeutschland in Güstrow, das unter der Schirmherrschaft der Universitätsmedizin Rostock, des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein und der Universitätsmedizin Greifswald steht, wurden im Behandlungszeitraum von März 2011 bis April 2014 41 Patienten mit insgesamt 72 Lebermetastasen mittels SBRT behandelt. Dabei erfolgte die Bestrahlung dieser hepatischen Läsionen sowohl in kurativer als auch in palliativer Intention. Die Indikation zur hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie bestand bei der Mehrheit der Patienten vor allem auf Grund der primären Inoperabilität, die einerseits durch das deutlich erhöhte individuelle Morbiditätsrisiko und andererseits durch die ungünstige intrahepatische Lage der Metastase(n) gegeben war. Zusätzlich lehnten einige Patienten eine chirurgische Resektion ab und wünschten eine primäre Radiotherapie. Eine Patientin mit einem kolorektalen Karzinom als Primarius und insgesamt zwei bestrahlten Lebermetastasen erschien zu keinem Nachsorgetermin und verstarb zehn Monate nach der SBRT. Durch die nicht vorhandenen Kontroll-Bildgebungen und der daraus resultierenden ungenügenden Aussagemöglichkeit über den posttherapeutischen Verlauf dieser Patientin, konnten diese beiden Lebermetastasen in der statistischen Auswertung des lokalrezidivfreien Intervalls nicht berücksichtigt werden und wurden bereits nach „null Monaten“ zensiert. Weiterhin handelte es sich bei 3 Patienten zusätzlich um eine Re-Bestrahlung von insgesamt zehn neuen Lebermetastasen, die während der Nachbeobachtungszeit im Rahmen einer hepatischen Progression entstanden sind. Bei diesen Patienten wurde jeweils nur die primäre Bestrahlungsserie in die statistische Auswertung zur Berechnung des Gesamtüberlebens und des Progressionsfreien Intervalls bzw. Überlebens aufgenommen. Daraus folgt, dass bei 41 Patienten primär insgesamt 62 Lebermetastasen bestrahlt worden sind. Nach Analyse der Vortherapien der zu bestrahlenden Lebermetastasen aller Patienten, konnten die folgenden Therapieindikationen unterschieden werden (**Tabelle 4.1**):

Tabelle 4.1: Therapieindikation zur CyberKnife-Radiotherapie

Therapieindikation zur SBRT	Lebermetastasen	
	Anzahl	%
Primäre HFSRT ohne Vortherapie	29	40,3
Sekundäre HFSRT bei „Progress nach Vortherapie“	38	52,8
Sekundäre HFSRT bei „Stable Disease nach Vortherapie“	1	1,4
Sekundäre HFSRT bei „Partieller Remission nach Vortherapie“	4	5,6
Gesamt	72	100,0

4.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt ihrer jeweiligen SBRT im Mittel 65 Jahre und im Median 63 Jahre, bei einer Spanne von 37 bis 89 Jahren. Anhand des Mittelwertes wurden zwei Altersgruppen bestimmt. Die erste Gruppe bildeten die Patienten mit einem Alter unter 65 Jahren. Die zweite Gruppe bestand aus den Patienten, die das 65. Lebensjahr bereits überschritten haben. Das Patientenkollektiv setzte sich zusammen aus insgesamt 17 Frauen und 24 Männern. Eine Zusammenfassung über die Alters- und Geschlechtsverteilung ist in der **Tabelle 4.2** und der **Abbildung 4.1** aufgeführt.

Tabelle 4.2: Absolute und relative Alters- und Geschlechtsverteilung

Altersverteilung	Patienten insgesamt		Weibliche Patienten		Männliche Patienten	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
< 65 Jahre	23	56,1	8	19,5	15	36,6
> 65 Jahre	18	43,9	9	22,0	9	22,0
Gesamt	41	100,0	17	41,5	24	58,5

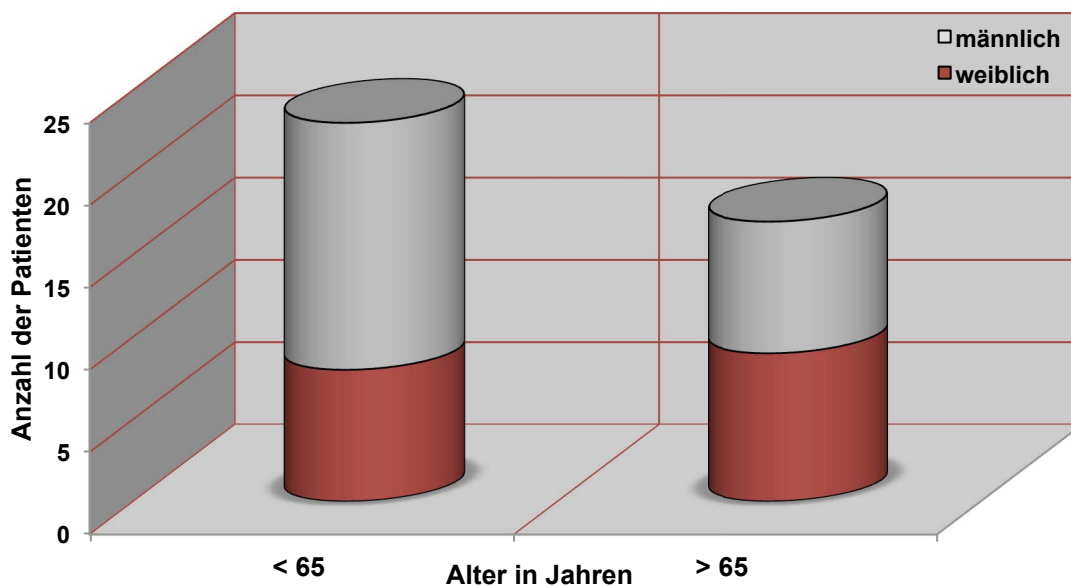


Abbildung 4.1: Alters- und Geschlechtsverteilung

4.1.3 Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index stellt eine Möglichkeit dar, den Allgemeinzustand eines jeden Patienten zu beurteilen (Karnofsky and Burchenal, 1949). Vor Therapiebeginn wurde dieser im Saphir Radiochirurgie Zentrum Norddeutschland in Güstrow anhand definierter Kriterien ermittelt. Der Karnofsky-Index betrug im Median 90% bei einer Spanne von 70 bis 100%. 26 Patienten (63,4%) und damit die Mehrheit der Patienten hatte vor Beginn der SBRT einen Karnofsky-

Index von 90%. Zwei Patienten (5,0%) hatten mit 70% einen Karnofsky-Index unter 80%. Eine detaillierte Zusammenfassung ist in der **Tabelle 4.3** und der **Abbildung 4.2** dargestellt.

Tabelle 4.3: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung des Karnofsky-Index

Karnofsky-Index	Patienten	
	Anzahl	%
70%	2	4,9
80%	10	24,4
90%	26	63,4
100%	3	7,3
Gesamt	41	100,0

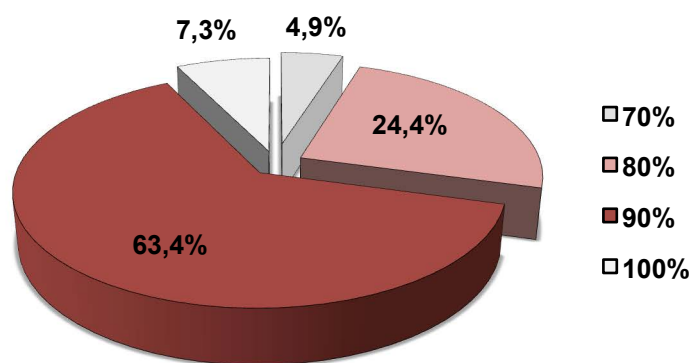


Abbildung 4.2: Karnofsky-Index

4.1.4 Primärtumor

Die Histologie und die Art des Primärtumors waren bei allen Patienten bei der Indikationsstellung zur SBRT ihrer Lebermetastasen unerheblich. Bei 27 (65,9%) der 41 Primärtumoren handelte es sich um Adenokarzinome. Plattenepithelkarzinome und Urothelkarzinome waren weitere histologische Typen. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (n=18) litt an einem kolorektalen Karzinom als Primarius. Weitere Primär-Malignome betrafen die Gallenblase bzw. die Gallenwege (n=8), die Mamma (n=2), das Pankreas (n=2), den Ösophagus (n=2) und andere Organe (n=8). Bei einem Patienten war die Zuordnung seiner Lebermetastasen zu einem Primarius nicht mehr möglich, da er bei der Diagnosestellung sowohl an einem kolorektalen Karzinom als auch an einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom erkrankt war. Beide Lokalisationen kamen dabei als primäre Tumorentität für die Lebermetastasen in Frage. Folgende Primärtumoren waren jeweils einfach vertreten: Magen-Ca, Nierenzell-Ca, Harnblasen-Ca, Anal-Ca, Nasopharynx-Ca, Endometrium-Ca, Ovarial-Ca und ein nichtkleinzelliges Bronchial-Ca.

In der **Tabelle 4.4** und der **Abbildung 4.3** sind die unterschiedlichen Lokalisationen der Primärtumoren zusammengefasst.

Tabelle 4.4: Lokalisation des Primärtumors

Histologie Primärtumor	Patienten	
	Anzahl	%
Kolorektal	18	43,9
Gallenblase/-wege	8	19,5
Mamma	2	4,9
Pankreas	2	4,9
Ösophagus	2	4,9
Andere Lokalisation	8	19,5
Unbekannt	1	2,4
Gesamt	41	100,0

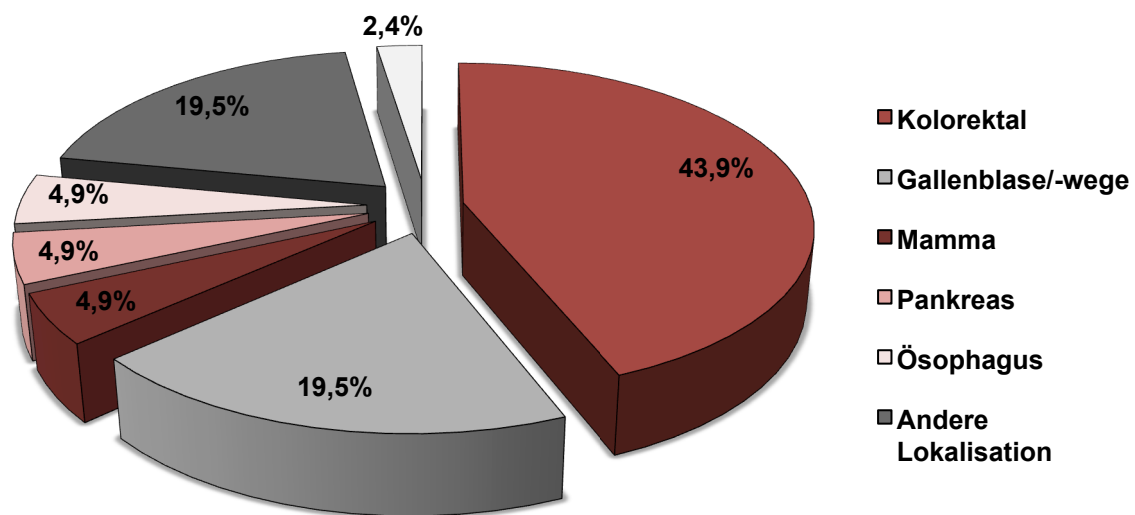


Abbildung 4.3: Lokalisation des Primärtumors

4.1.5 Extrahepatischer Status

Der extrahepatische Status eines jeden Patienten beschreibt das Vorhandensein weiterer Tumorherde außerhalb der Leber zum Zeitpunkt der jeweiligen SBRT. Bei 15 Patienten (36,6%) mit insgesamt 22 Lebermetastasen lagen zum Zeitpunkt der hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie weitere extrahepatische Tumormanifestationen vor, so dass die Bestrahlung hier in rein palliativer Intention erfolgte, um mögliche Komplikationen durch die Lebermetastasierung zu verhindern. 26 Patienten (63,4%) mit 40 Lebermetastasen wurden aufgrund fehlender extrahepatischer Tumormanifestationen in kurativer Absicht bestrahlt. Bei einem der 3 Patienten, bei denen im Rahmen einer hepatischen Progression im Verlauf eine Re-Bestrahlung von insgesamt 10 Lebermetastasen erfolgte, wurden zum Zeitpunkt seiner Re-Bestrahlung weitere extrahepatische Tumorerläsionen festgestellt.

4.1.6 Vorthherapie

Nach der Analyse der Vorthherapie jeder zu bestrahlenden Lebermetastase stellte sich heraus, dass insgesamt 29 (40,3%) der 72 Leberläsionen keine Vorthherapie erhalten haben, sondern primär mittels hypofraktionierter, stereotaktischer Strahlentherapie behandelt worden sind. Die restlichen 43 Lebermetastasen wurden vor SBRT primär anderweitig therapiert, bevor sie im Rahmen einer sekundären hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie durch den CyberKnife-Linearbeschleuniger bestrahlt wurden. Von diesen erhielten 29 Leberherde eine Chemotherapie, 2 Metastasen wurden in der Vergangenheit primär reseziert und die anderen 12 Lebermetastasen erhielten andere Therapien. Dazu zählten zum einen die lokalablativen Therapieverfahren, wie die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) oder die Radiofrequenzablation (RFA) und zum anderen eine Kombination mehrerer der oben genannten Behandlungsoptionen. Die **Tabelle 4.5** und die **Abbildung 4.4** zeigen eine Zusammenfassung der Verteilung der Lebermetastasen nach ihrer Vorthherapie.

Tabelle 4.5: Verteilung der Lebermetastasen nach Vorthherapie

Vorthherapie	Lebermetastasen	
	Anzahl	%
Keine Vorthherapie	29	40,3
Chemotherapie	29	40,3
Resektion	2	2,8
Andere Therapie	12	16,7
Gesamt	72	100,0

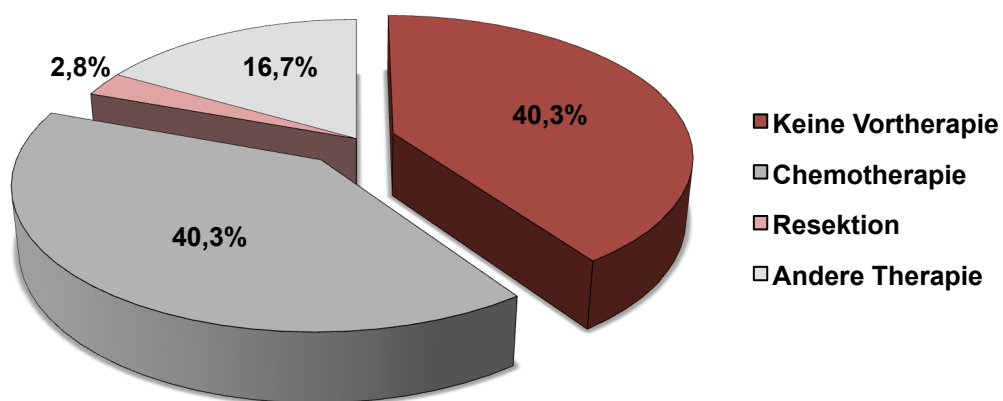


Abbildung 4.4: Verteilung der Lebermetastasen nach Vorthherapie

4.1.7 Intrahepatische Lokalisation

Die Einteilung der bestrahlten Lebermetastasen nach ihrer intrahepatischen Lokalisation erfolgte nach Claude Couinaud, der die Leber in 8 portalvenöse Segmente unterteilte (Couinaud, 1957). 44 (61,1%) der 72 Lebermetastasen befanden sich im rechten Leberlappen. Bei 5 (7%) Leberläsionen war eine eindeutige Zuordnung zu einem einzigen Segment nicht möglich, da sie sich über mehrere Segmente erstreckten. Die **Tabelle 4.6** beschreibt eine detaillierte Einteilung der Lebermetastasen nach ihrer Lokalisation.

Tabelle 4.6: Einteilung der Lebermetastasen nach intrahepatischer Lokalisation

Intrahepatische Lokalisation	Lebermetastasen	
	Anzahl	%
Lobus caudatus (Segment 1)	4	5,6
Linker Leberlappen (Segmente 2,3)	13	18,1
Lobus quadratus (Segment 4)	6	8,3
Rechter Leberlappen (Segmente 5-8)	44	61,1
Lobus quadratus/ Rechter Leberlappen	2	2,8
Lobus quadratus/ Linker Leberlappen	1	1,4
Linker Leberlappen/ Lobus quadratus/ Rechter Leberlappen	2	2,8
Gesamt	72	100,0

4.1.8 Lebermetastasenvolumen

4.1.8.1 Makroskopisches Tumolvolumen (GTV)

Bei der Bewertung jeder einzelnen Lebermetastase ergab sich ein GTV im Durchschnitt von 33 cm³ und im Median von 12 cm³. Die größte Leberläsion hatte ein GTV von 372,4 cm³ und die Kleinste ein GTV von 0,5 cm³. Bei der Betrachtung des kumulativen Metastasenvolumens betrug das GTV der Patienten durchschnittlich 57 cm³, sowie im Median 32,4 cm³. Bei der Berücksichtigung nur derjenigen Lebermetastase mit dem größten GTV eines jeden Patienten, errechnete sich ein GTV von 49 cm³ im Mittel und von 25,1 cm³ im Median.

4.1.8.2 Planungszielvolumen (PTV)

Bei der Analyse des Planungszielvolumens (PTV) der einzelnen Leberläsionen zeigte sich im Mittel ein Volumen von 57,4 cm³. Der Median lag bei 28,7 cm³. Das größte geplante Zielvolumen betrug 372,4 cm³ und das kleinste berechnete PTV lag bei 1,8 cm³. Bei der Bewertung des kumulativen Metastasenvolumens bezifferte sich der Mittelwert des PTV der bestrahlten Patienten auf ein Volumen von 94,9 cm³, sowie im Median auf 71,9 cm³. Bei der Analyse nur derjenigen Lebermetastase mit dem größten PTV, ergab sich ein durchschnittliches PTV von 84,9 cm³ und ein PTV im Median von 56,3 cm³.

4.1.9 Dosisverordnung und die PTV-umschließende Isodose

Die verordnete Gesamtdosis pro zu bestrahlende Lebermetastase war teilweise sehr unterschiedlich. Im Durchschnitt wurde jede Leberläsion mit einer Gesamtdosis von 41 Gy bestrahlt. Der Median lag bei 45 Gy, bei einer Spanne von 16 bis 45 Gy. Die das Planungs-Zielvolumen umschließende Isodose war in der Mehrheit der Fälle (16,7%) die 75%-Isodose. Bei 51 (70,8%) von 72 Lebermetastasen handelte es sich um eine Isodose zwischen 75 und 80%. Sowohl der Mittelwert als auch der Median lagen bei 77%, bei einer Spanne von 65 bis 83%. In Abhängigkeit des jeweiligen Therapieschemas wurde die Gesamtdosis im Rahmen der SBRT in 2 bis 5 Fraktionen bei einer Behandlungsdauer von 3 bis 10 Tagen appliziert. In der **Tabelle 4.7** ist aufgeführt, wie viele Lebermetastasen mit welcher Gesamtdosis und Einzeldosis pro Fraktion behandelt wurden.

Tabelle 4.7: Einteilung der Lebermetastasen nach dem Therapieschema

Gesamtdosis (Gy)	Anzahl der Fraktionen	ED (Gy) pro Fraktion	Metastasen	
			Anzahl	%
45	3	15	36	50,0
45	5	9	8	11,1
42	3	14	5	6,9
40	4	10	2	2,8
39	3	13	4	5,6
38	4	9,5	2	2,8
36	3	12	5	6,9
36	4	9	2	2,8
35	5	7	1	1,4
30	3	10	2	2,8
28	4	7	4	5,6
16	2	8	1	1,4
Gesamt			72	100,0

4.1.9.1 Normalized Total Dose (NTD)

Minimale „Normalized Total Dose“ im GTV

Die minimale NTD im GTV betrug im Median 133,4 Gy und im Mittel 121,2 Gy, bei einer Spanne von 32,1 bis 153,4 Gy.

Minimale „Normalized Total Dose“ im PTV

Die mediane bzw. durchschnittliche, minimale NTD im PTV belief sich auf 88,9 Gy bzw. 79,1 Gy, bei einer Spannweite von 24,0 bis 93,8 Gy.

4.1.10 Follow-Up

Das mediane Follow-Up im Nachbeobachtungszeitraum bezifferte sich auf 13 Monate und lag im Durchschnitt bei 16 Monaten. Das kürzeste Follow-Up bot ein Patient, der 5 Monate nach der SBRT verstarb. Das längste Nachbeobachtungszeitintervall zeigte ein Patient mit einer Gesamtdauer von 31 Monaten.

4.1.11 Rezidivmuster

Nach ihrer jeweiligen SBRT erfuhren insgesamt 31 (75,6%) Patienten im Verlauf eine Krankheitsprogression. Dabei wurde zwischen einer hepatischen und einer extrahepatischen Progression unterschieden. 15 Patienten entwickelten während des Nachbeobachtungszeitraums sowohl hepatische als auch extrahepatische Metastasen, neun Patienten hatten eine alleinige hepatische und sechs Patienten eine alleinige extrahepatische Progression. Bei einem Patienten war eine eindeutige Zuordnung aufgrund fehlender Nachsorgeuntersuchungen nicht möglich.

4.1.11.1 Lokalrezidive

Im Beobachtungszeitraum traten 10 Lokalrezidive auf, die in einem Zeitraum von 9 neun bis 12 Monaten nach ihrer jeweiligen SBRT durch eine Magnetresonanztomographie diagnostiziert wurden. Diese verteilten sich auf insgesamt 3 Patienten, die alle an einem kolorektalen Karzinom als primäre Tumorentität erkrankt waren. 5 dieser lokalrezidierten Leberläsionen wurden anschließend erneut hypofraktioniert und stereotaktisch mit dem CyberKnife-Linearbeschleuniger bestrahlt. Die **Tabelle 4.8** zeigt eine Zusammenfassung über die Lokalrezidive.

Tabelle 4.8: Lokalrezidive

Patient	Alter	Geschlecht	Primarius	Metastasen	Therapie	Datum RTx	Datum Lokalrezidiv	Therapie Lokalrezidiv
1	> 65	w	CRC	1	3 x 15 Gy	Mär 11	Feb 12	Resektion
				4	4 x 7 Gy	Dez 12	Sep 13	CTx
2	> 65	m	CRC	1	3 x 15 Gy	Juli 11	Juni 12	erneute RTx
3	< 65	m	CRC	4	3 x 15 Gy	Juni 11	Juni 12	erneute RTx

4.1.11.2 Neue Lebermetastasen

21 Patienten entwickelten im Verlauf nach ihrer jeweiligen SBRT neue hepatische Metastasen. Ein Patient zeigte während seiner Bestrahlungsserie eine Progression bereits vorhandener, nicht bestrahlter Lebermetastasen. Bei der Betrachtung nur der 21 Patienten, die neue Lebermetastasen bildeten, betrug das längste progressionsfreie Intervall 21 Monate, im Durchschnitt 6,4 Monate und im Median 3 Monate.

4.1.11.3 Neue extrahepatische Metastasen

Bei 21 Patienten wurden im Rahmen der Nachsorge-Bildgebungen neue extrahepatische Metastasen diagnostiziert. Diese entstanden im Durchschnitt 8 Monate nach der SBRT, bei einem Median von 6 Monaten und einer Spannweite von 0 bis 18 Monaten.

4.1.12 Verstorbene Patienten und Todesursachen

Zum Zeitpunkt der Analyse wurden 18 Todesfälle registriert. Jeweils fünf Patienten verstarben an einer hepatischen und einer extrahepatischen Progression. Bei 8 Patienten konnte die exakte Todesursache nicht eruiert werden. Bei der alleinigen Betrachtung dieser verstorbenen Patienten überlebten sie nach ihrer jeweiligen SBRT im Mittel 11,5 Monate und im Median 10 Monate. Der Patient mit der kürzesten Überlebenszeit verstarb nach 5 Monaten und der Patient mit der Längsten verstarb 28 Monate nach seiner Bestrahlungsserie. Die **Tabelle 4.9** zeigt eine detaillierte Auflistung der verstorbenen Patienten.

Tabelle 4.9: Verstorbene Patienten

Pat.	Alter	Geschlecht	Primarius	ED Primarius	ED Leber-metastasen	Datum RTx	Todes-zeitpunkt	Überlebens-zeit	Todes-ursache
1	< 65	m	CCC	Dez 10	Juli 11	Jan 12	Apr 13	15 Monate	HP
2	< 65	m	Niere	Juli 11	Dez 07	Aug 11	Mär 12	7 Monate	EHP
3	< 65	m	CRC	Apr 10	Jan 11	Nov 11	Okt 12	11 Monate	HP
4	> 65	m	CRC	Juni 07	Apr 10	Dez 11	Jan 13	13 Monate	unklar
5	> 65	m	Harnblase	Juni 05	Aug 11	Feb 12	Aug 12	6 Monate	unklar
6	> 65	w	Pankreas	Mär 10	Juli 11	Aug 11	Feb 12	6 Monate	EHP
7	< 65	m	CRC	Juni 08	Okt 08	Nov 11	Mai 12	6 Monate	EHP
8	> 65	w	CCC	Sep 10	Dez 11	Mär 12	Okt 12	7 Monate	unklar
9	< 65	w	Gallenblase	Apr 03	Juni 10	Nov 11	Dez 12	13 Monate	unklar
10	< 65	m	Pankreas	Dez 09	Mär 11	Aug 12	Jan 13	5 Monate	HP
11	< 65	m	CCC	2005	Feb 11	Juli 11	Nov 13	28 Monate	unklar
12	< 65	m	CRC	Feb 08	Juni 08	Juni 11	Juli 13	19 Monate	unklar
13	> 65	m	Ösophagus	Juli 10	Juli 10	Mai 11	Mär 12	10 Monate	EHP
14	< 65	m	Lunge	Dez 10	Okt 12	Dez 12	Okt 13	10 Monate	unklar
15	< 65	m	Ösophagus	Jan 12	Nov 12	Dez 12	Sep 13	9 Monate	EHP
16	< 65	w	CRC	Apr 10	Apr 10	Jan 12	Nov 12	10 Monate	HP
17	> 65	m	Unbekannt	Okt 10	Sep 11	Juli 12	Juni 13	11 Monate	unklar
18	> 65	w	CRC	Juni 07	Juli 10	Juli 12	Apr 14	21 Monate	HP

Anmerkung:

HP: hepatischer Progress

EHP: extrahepatischer Progress

4.2 Lokalrezidivfreies Intervall

Zum Auswertungszeitpunkt waren insgesamt 62 (86,1%) der 72 bestrahlten Leberläsionen lokal kontrolliert. Die durchschnittliche Dauer der lokalen Kontrolle dieser Leberfiliae betrug 25 Monate. Der Median wurde nicht erreicht. 12 Monate nach Radiotherapie waren 71,6% der hepatischen Metastasen lokal kontrolliert. Auch nach 2,5 Jahren lag die lokale Kontrollrate bei 71,6%. Bei einer Lebermetastase betrug das längste, beobachtete lokalrezidivfreie Intervall 31 Monate. Die **Tabelle 4.10** und die **Abbildung 4.5** geben einen Überblick über das lokalrezidivfreie Intervall der bestrahlten Leberläsionen.

Tabelle 4.10: Lokalrezidivfreies Intervall nach SBRT

Lokalrezidivfreies Intervall					LFI (Mittelwert)
6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	30 Monate	
100,0%	71,6%	71,6%	71,6%	71,6%	25 Monate

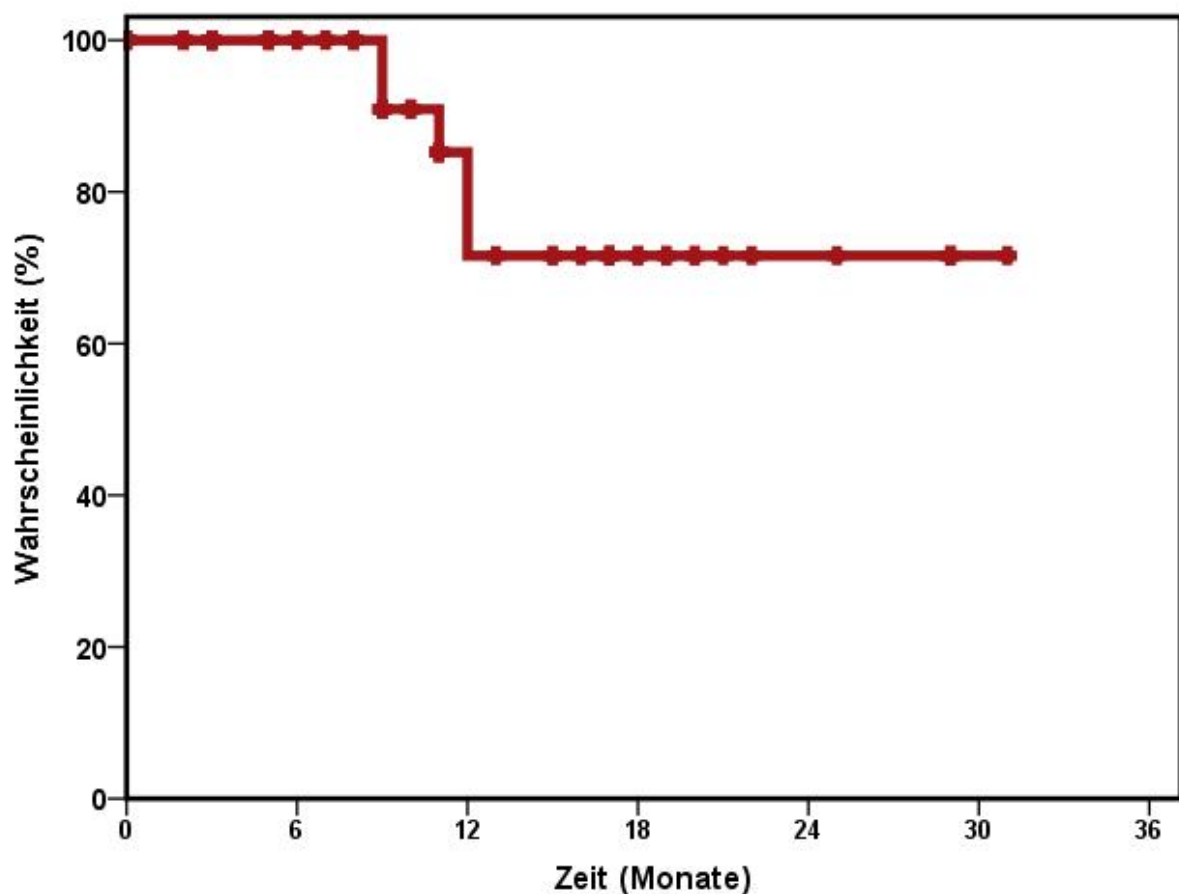


Abbildung 4.5: Lokalrezidivfreies Intervall nach SBRT

Anschließend wurde univariat nach Kaplan-Meier mittels Log-rank-Testung untersucht, inwiefern verschiedene Faktoren auf das lokalrezidivfreie Intervall Einfluss nahmen. Dabei hatten das Geschlecht ($p=0,748$), der extrahepatische Status zu Therapiebeginn ($p=0,616$),

die Vortherapie der jeweiligen Lebermetastase ($p=0,801$), die minimale NTD im PTV ($p=0,776$), die minimale NTD im GTV ($p=0,805$), das Alter zu Therapiebeginn ($p=0,098$) und das Metastasenvolumen ($p=0,084$) keinen Einfluss auf das lokalrezidivfreie Intervall. Signifikante Einflussgrößen auf die lokale Kontrollrate waren der Karnofsky-Index ($< 90\%$ vs. $\geq 90\%$; $p=0,022$) und die primäre Tumorentität (CRC vs. andere Lokalisation; $p=0,004$). Die signifikanten Variablen werden nachfolgend genauer erläutert.

4.2.1 Karnofsky-Index (LFI)

Bei der Untersuchung des Einflusses des Karnofsky-Index auf das lokalrezidivfreie Intervall wurden zwei Gruppen gebildet. Dabei zeigte sich, dass Lebermetastasen von Patienten mit einem Karnofsky-Index $\geq 90\%$ länger lokal kontrolliert waren, als die Leberfiliae der Patienten mit einem Karnofsky-Index $< 90\%$. Die **Tabelle 4.11** und die **Abbildung 4.6** zeigen einen exakten Vergleich dieser beiden Gruppen bezüglich der lokalen Kontrolle.

Tabelle 4.11: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index

Karnofsky-Index	Lokalrezidivfreies Intervall					LFI (Mittelwert)	Signifikanz
	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	30 Monate		
$< 90\%$	100,0%	59,5%	59,5%	59,5%	-	21 Monate	$p= 0,022$
$\geq 90\%$	100,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	27 Monate	

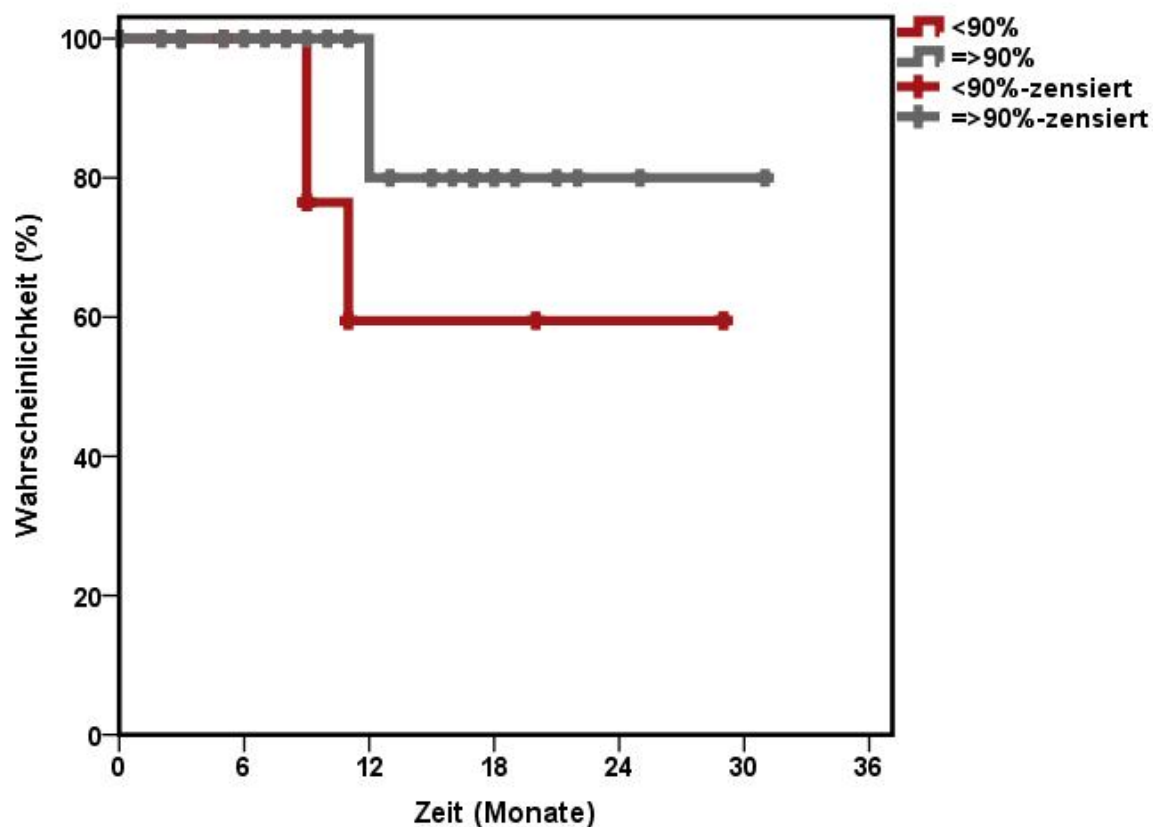


Abbildung 4.6: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index

4.2.2 Primarius (LFI)

Für die Untersuchung der Bedeutung der primären Tumorentität bezüglich des lokalrezidivfreien Intervalls wurden zwei Gruppen gebildet, die miteinander verglichen wurden. Es stellte sich heraus, dass die Gruppe mit den Lebermetastasen, die einem kolorektalen Karzinom als Primarius zuzuordnen waren, früher rezidierten, als die Leberfiliae anderer Primärtumoren. In der **Tabelle 4.12** und der **Abbildung 4.7** ist der detaillierte Unterschied beider Gruppen dargestellt.

Tabelle 4.12: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Primärtumor

Primarius	Lokalrezidivfreies Intervall					Signifikanz
	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	30 Monate	
CRC	100,0%	53,9%	53,9%	53,9%	53,9%	p= 0,004
Andere Lokalisation	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	-	

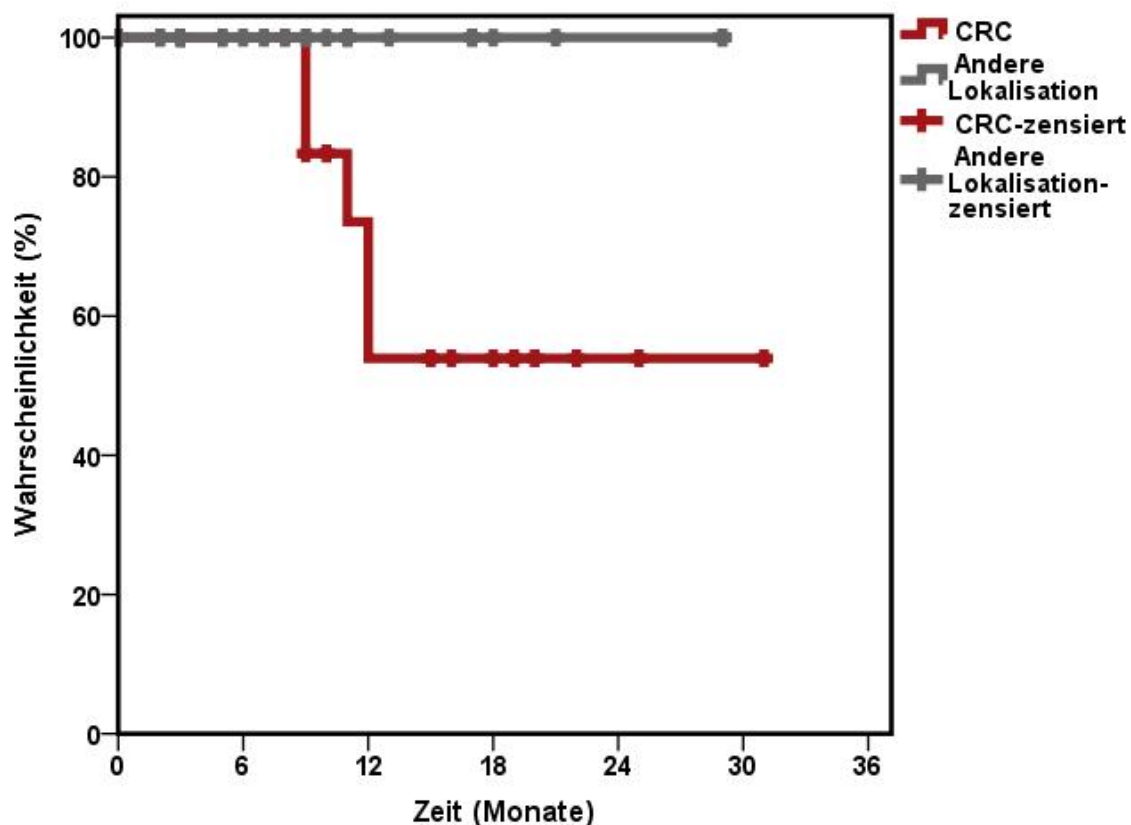


Abbildung 4.7: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Primärtumor

4.3 Progressionsfreies Intervall

Das mediane, progressionsfreie Intervall lag bei 8 Monaten und im Mittel bei 9 Monaten, bei einer Spanne von 0 bis 26 Monaten. Nach 2 Jahren blieben 4,9% der Patienten progressionsfrei (**Tabelle 4.13** und **Abbildung 4.8**).

Tabelle 4.13: Progressionsfreies Intervall nach SBRT

Progressionsfreies Intervall					PFI (Mittelwert)	PFI (Median)
6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	30 Monate		
57,4%	28,5%	9,8%	4,9%	-	9 Monate	8 Monate

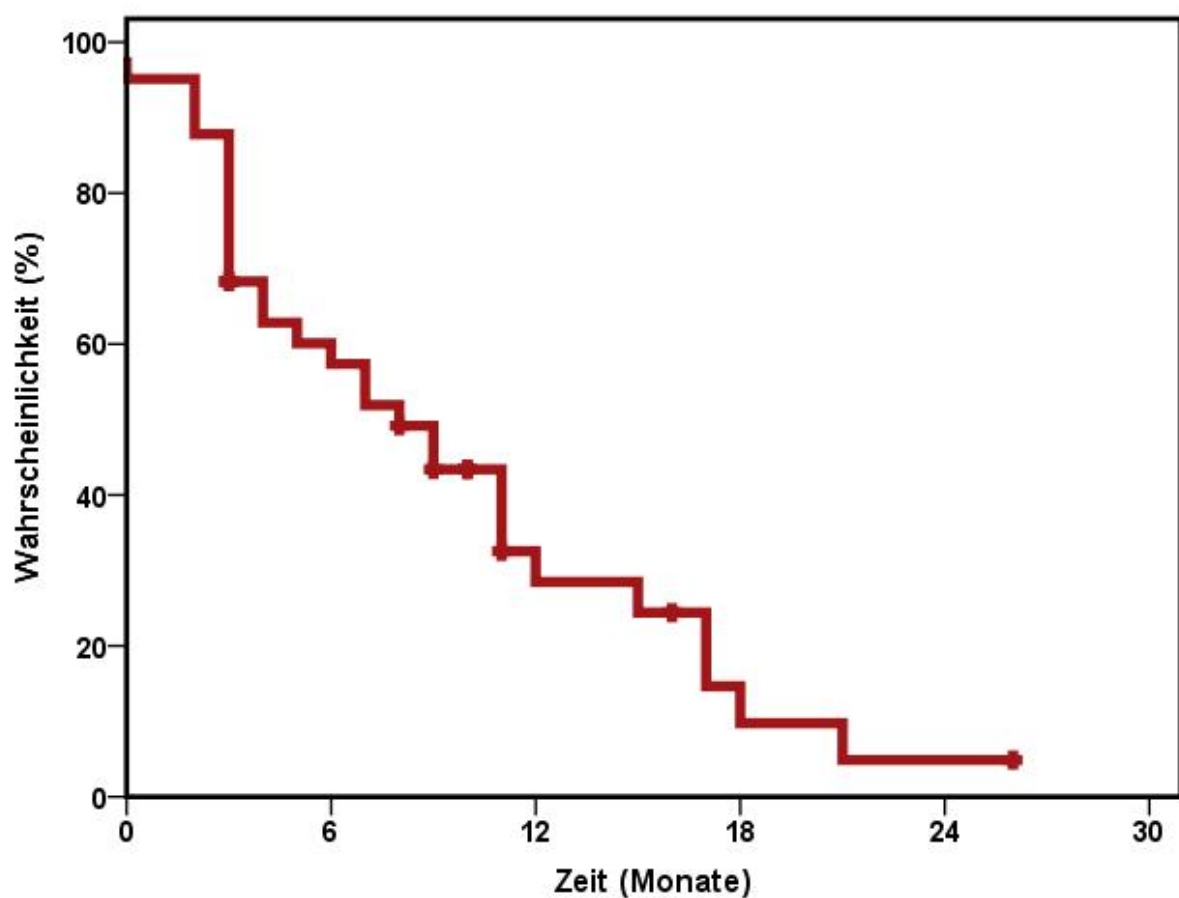


Abbildung 4.8: Progressionsfreies Intervall nach SBRT

Während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums erfuhren von den 41 behandelten Patienten insgesamt 10 Patienten (24,4%) keine Krankheitsprogression. Bei der anschließenden univariaten Log-rank-Testung nach Kaplan-Meier wurde untersucht, welche Variablen das progressionsfreie Intervall signifikant beeinflussten. Dabei stellte sich heraus, dass das Alter ($p=0,348$), das Geschlecht ($p=0,836$), der Karnofsky-Index ($p=0,546$), die primäre Tumorentität ($p=0,803$), die lokale Kontrolle der bestrahlten Lebermetastase

($p=0,887$), die Anzahl der bestrahlten Lebermetastasen pro Patient ($p=0,231$), die applizierte GTV-Mean-Dosis ($p=0,295$), die minimale NTD im GTV ($p=0,731$), die minimale NTD im PTV ($p=0,776$), das Metastasenvolumen ($p=0,054$) und die Vortherapie der zu bestrahlenden Lebermetastase ($p=0,058$) keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Intervall nahmen. Der extrahepatische Status zu Therapiebeginn (NED vs. SD/PD) stellte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1,4% eine signifikante Einflussgröße dar. Nachfolgend wird die Variable des extrahepatischen Status zu Therapiebeginn im Detail erläutert.

4.3.1 Extrahepatischer Status (PFI)

Für die Analyse der Abhängigkeit des progressionsfreien Intervalls vom individuellen extrahepatischen Status jedes Patienten zu Therapiebeginn wurden zwei Gruppen gebildet. Die eine Gruppe bestand aus denjenigen Patienten, die zum Zeitpunkt ihrer CyberKnife-Radiotherapie über keine weiteren extrahepatischen Tumormanifestationen klagten (NED) und die andere aus den Patienten, denen weitere Tumorkläsionen außerhalb der Leber zuzuordnen waren (SD/PD). Patienten ohne weitere extrahepatische Tumorherde blieben während des Nachbeobachtungszeitraums signifikant länger progressionsfrei. Nach einem Jahr waren mit 33,7% der Patienten dieser Gruppe beinahe doppelt so viele Personen ohne eine Krankheitsprogression als in der Vergleichsgruppe. Nach 2 Jahren haben alle Patienten der Gruppe mit extrahepatischen Tumormanifestationen eine Krankheitsprogression erfahren. Die **Tabelle 4.14** und die **Abbildung 4.9** zeigen den Verlauf des progressionsfreien Intervalls beider Gruppen und somit die Wahrscheinlichkeit für die jeweiligen Patienten, nach 6 bis 30 Monaten noch progressionsfrei zu sein.

Tabelle 4.14: Progressionsfreies Intervall in Abhängigkeit vom extrahepatischen Status

Extrahep. Status	Progressionsfreies Intervall					PFI (Mittelwert)	PFI (Median)	Signifikanz
	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	30 Monate			
NED	72,7%	33,7%	16,8%	8,4%	-	12 Monate	11 Monate	$p=0,014$
SD/ PD	28,0%	18,7%	0,0%	0,0%	0,0%	6 Monate	3 Monate	

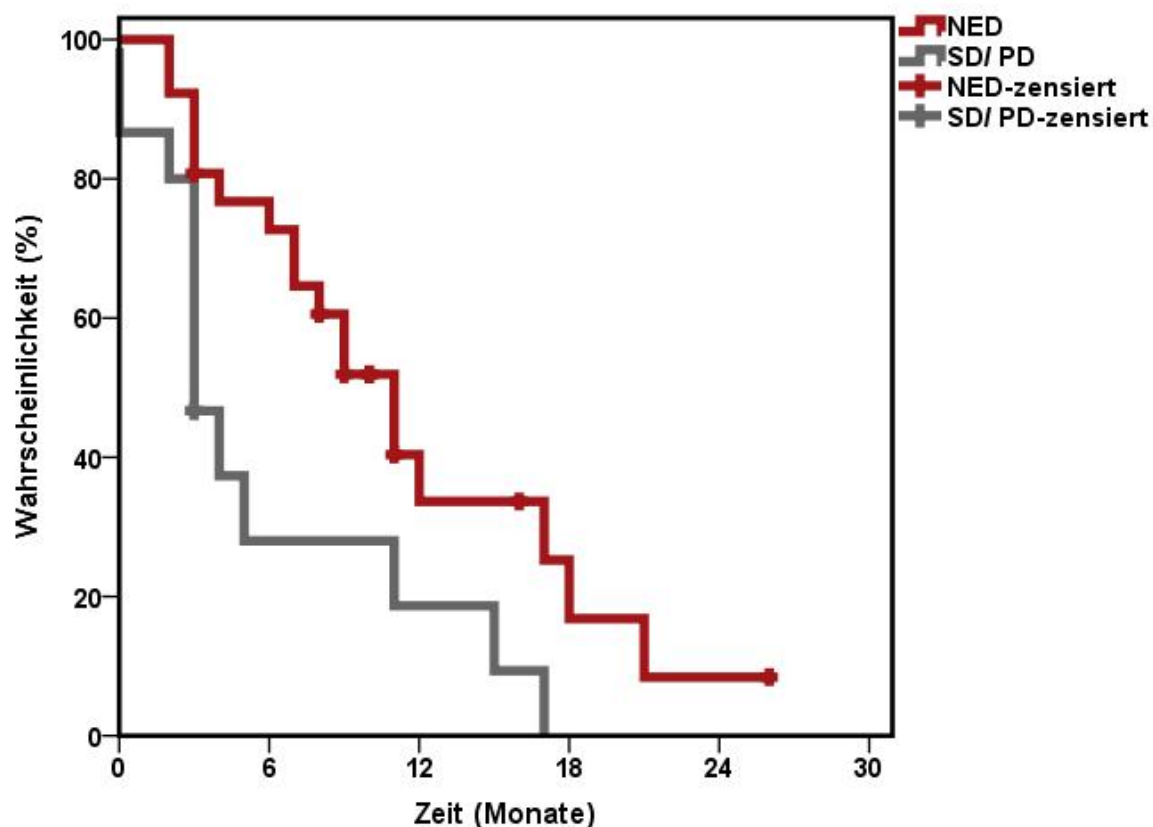


Abbildung 4.9: Progressionsfreies Intervall in Abhängigkeit vom extrahepatischen Status

4.4 Progressionsfreies Überleben

Das mediane, progressionsfreie Überleben betrug 7 Monate und im Mittel 9 Monate, bei einer Spanne von 0 bis 26 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit nach einem bzw. 2 Jahren progressionsfrei zu überleben, lag bei 26,6 bzw. 4,0% (**Tabelle 4.15** und **Abbildung 4.10**). Bei der Untersuchung der Abhängigkeit des progressionsfreien Überlebens von verschiedenen Einflussfaktoren konnte gezeigt werden, dass das Alter ($p=0,383$) sowie das Geschlecht ($p=0,964$), der Karnofsky-Index ($p=0,625$), die primäre Tumorentität ($p=0,642$), die lokale Kontrolle ($p=0,783$), die Anzahl der bestrahlten Lebermetastasen ($p=0,242$), die applizierte GTV-Mean-Dosis ($p=0,156$), die minimale NTD im GTV ($p=0,755$), die minimale NTD im PTV ($p=0,582$) und die Vortherapie der zu bestrahlenden Lebermetastase ($p=0,058$) keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben nahmen. Eine signifikante Abhängigkeit bestand beim extrahepatischen Status zu Therapiebeginn (NED vs. SD/PD; $p=0,010$) und beim Metastasenvolumen ($\leq 25,1 \text{ cm}^3$ vs. $> 25,1 \text{ cm}^3$; $p=0,039$). Im Folgenden werden die signifikanten Einflussfaktoren „extrahepatischer Status zu Therapiebeginn“ und „Metastasenvolumen“ im Detail beschrieben.

Tabelle 4.15: Progressionsfreies Überleben nach SBRT

Progressionsfreies Überleben					PFS (Mittelwert)	PFS (Median)
6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	30 Monate		
58,5%	26,6%	8,0%	4,0%	-	9 Monate	7 Monate

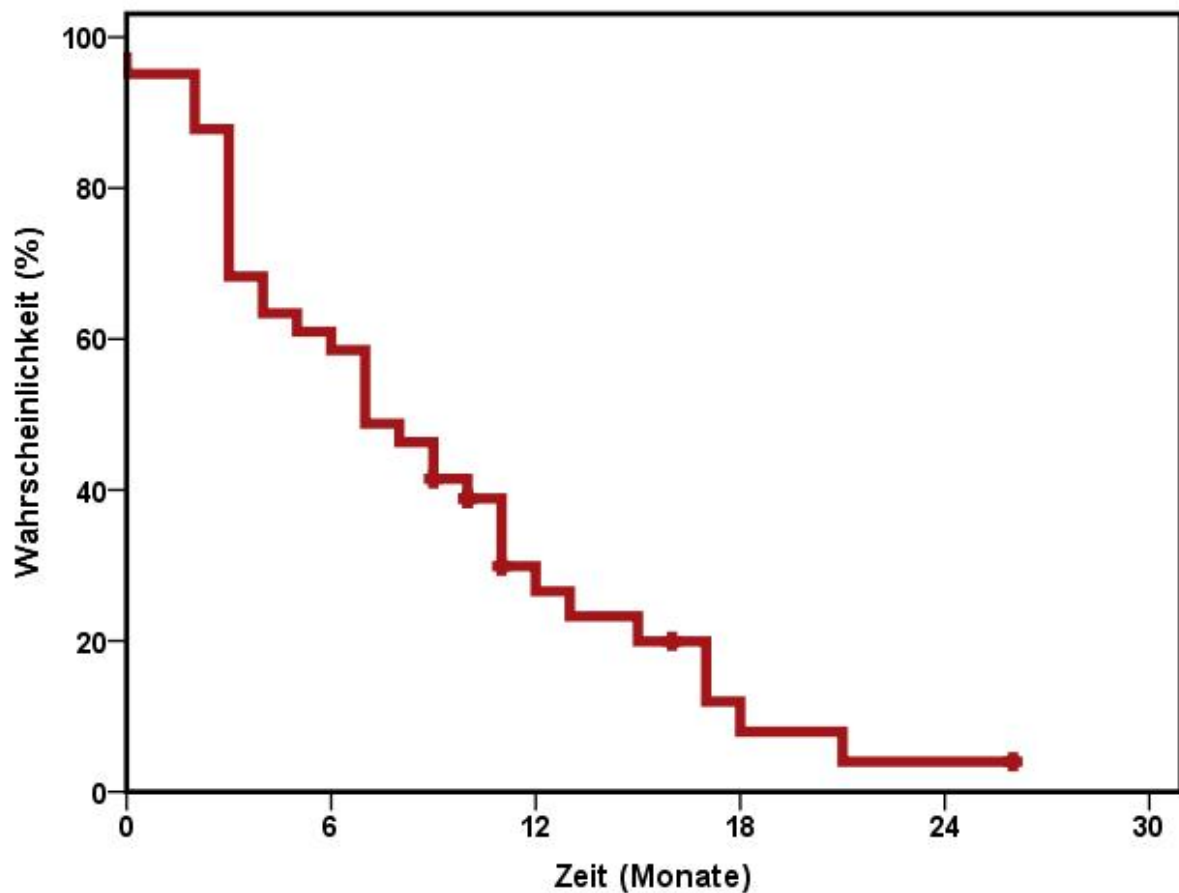


Abbildung 4.10: Progressionsfreies Überleben nach SBRT

4.4.1 Extrahepatischer Status (PFS)

Die Gruppe der Patienten, die zu Therapiebeginn über keine weiteren, extrahepatischen Tumormanifestationen klagten, überlebte signifikant länger progressionsfrei als die Kontrollgruppe. Das mediane, progressionsfreie Überleben lag bei 9 Monaten und im Durchschnitt bei 11 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit in dieser Gruppe progressionsfrei zu überleben, betrug nach einem bzw. 2 Jahren 34,3 bzw. 7,1%. Diejenigen Patienten, bei denen zu Therapiebeginn weitere extrahepatische Tumorerläsionen vorlagen, überlebten im Median 3 Monate und im Mittel 6 Monate progressionsfrei. Die Wahrscheinlichkeit nach 1 bzw. 2 Jahren progressionsfrei zu überleben, lag bei 13,3 bzw. 0,0%. In der **Tabelle 4.16** und der **Abbildung 4.11** werden beide Patientengruppen miteinander verglichen.

Tabelle 4.16: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom extrahepatischen Status

Extrahep. Status	Progressionsfreies Überleben					PFS (Mittelwert)	PFS (Median)	Signifikanz
	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	30 Monate			
NED	73,1%	34,3%	14,3%	7,1%	-	11 Monate	9 Monate	p= 0,010
SD/PD	33,3%	13,3%	0,0%	0,0%	0,0%	6 Monate	3 Monate	

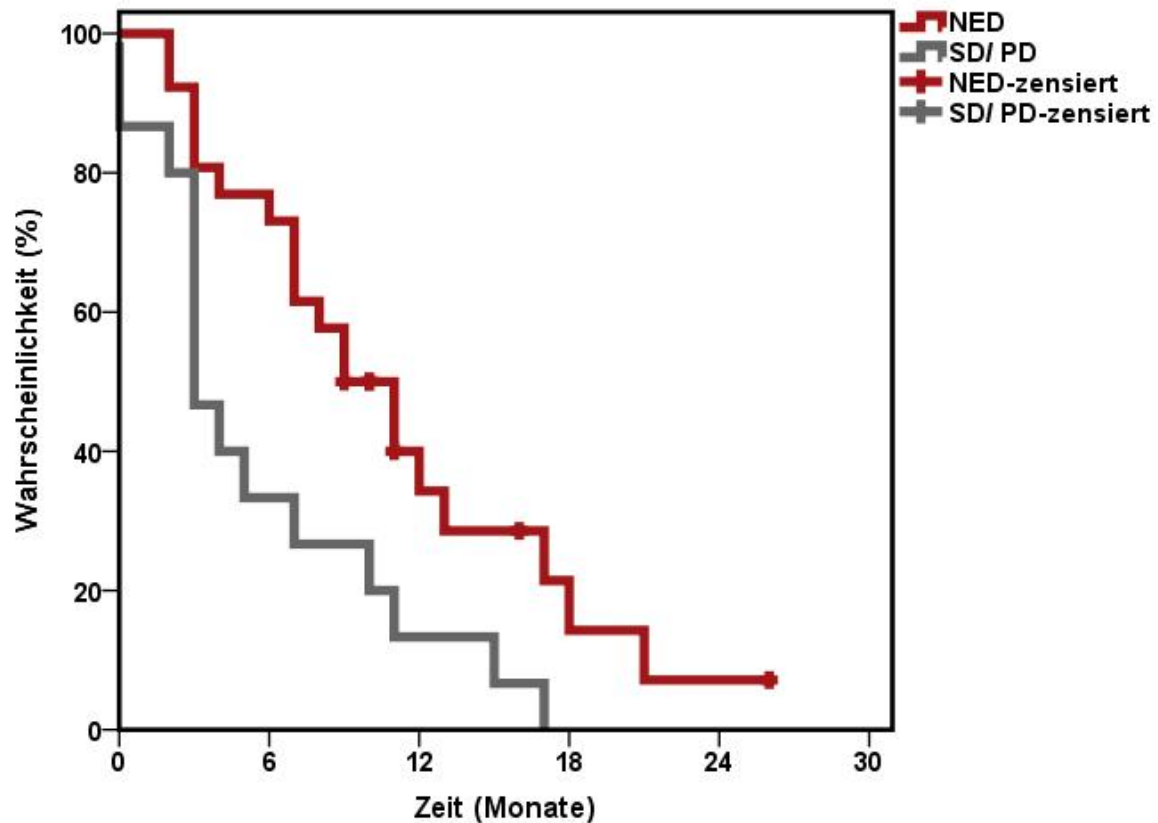


Abbildung 4.11: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom extrahepatischen Status

4.4.2 Metastasenvolumen (PFS)

Patienten mit einem Metastasenvolumen $\leq 25,1 \text{ cm}^3$ überlebten signifikant länger progressionsfrei, als die Patienten der Kontrollgruppe. Die Wahrscheinlichkeit nach einem bzw. 2 Jahren progressionsfrei zu überleben lag bei 41,6 bzw. 7,4% im Vergleich zu den Patienten mit einem Metastasenvolumen $> 25,1 \text{ cm}^3$, deren Wahrscheinlichkeit sich bei 9,4 bzw. 0,0% befand. In der **Tabelle 4.17** und der **Abbildung 4.12** ist ein gegenüberstellender Vergleich dieser Gruppen dargestellt.

Tabelle 4.17: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Metastasenvolumen

GTV	Progressionsfreies Überleben					PFS (Mittelwert)	PFS (Median)	Signifikanz
	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	30 Monate			
$\leq 25,1 \text{ cm}^3$	71,4%	41,6%	7,4%	7,4%	-	11 Monate	11 Monate	p= 0,039
$> 25,1 \text{ cm}^3$	45,0%	9,4%	9,4%	0,0%	0,0%	7 Monate	3 Monate	

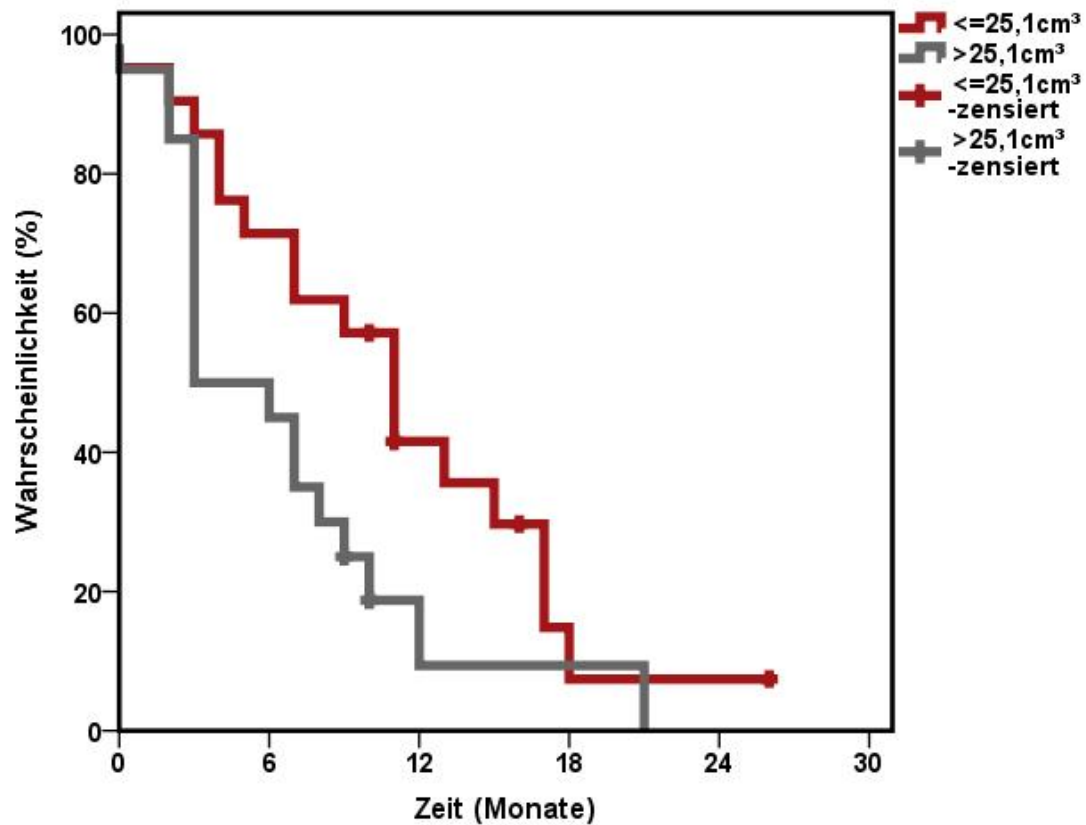


Abbildung 4.12: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Metastasenvolumen

4.5 Gesamtüberleben

Die mediane Überlebensdauer betrug 25 Monate, die durchschnittliche Überlebenszeit lag bei 21 Monaten. Die nach Kaplan-Meier berechnete 1- bzw. 2-Jahresüberlebensrate belief sich auf 69,8 bzw. 55,5%. Weitere Details zum Gesamtüberleben sind in der folgenden **Tabelle 4.18** und der **Abbildung 4.13** dargestellt.

Tabelle 4.18: Gesamtüberleben nach SBRT

Überlebensrate					OS (Mittelwert)	OS (Median)
6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	30 Monate		
90,2%	69,8%	60,1%	55,5%	40,5%	21 Monate	25 Monate

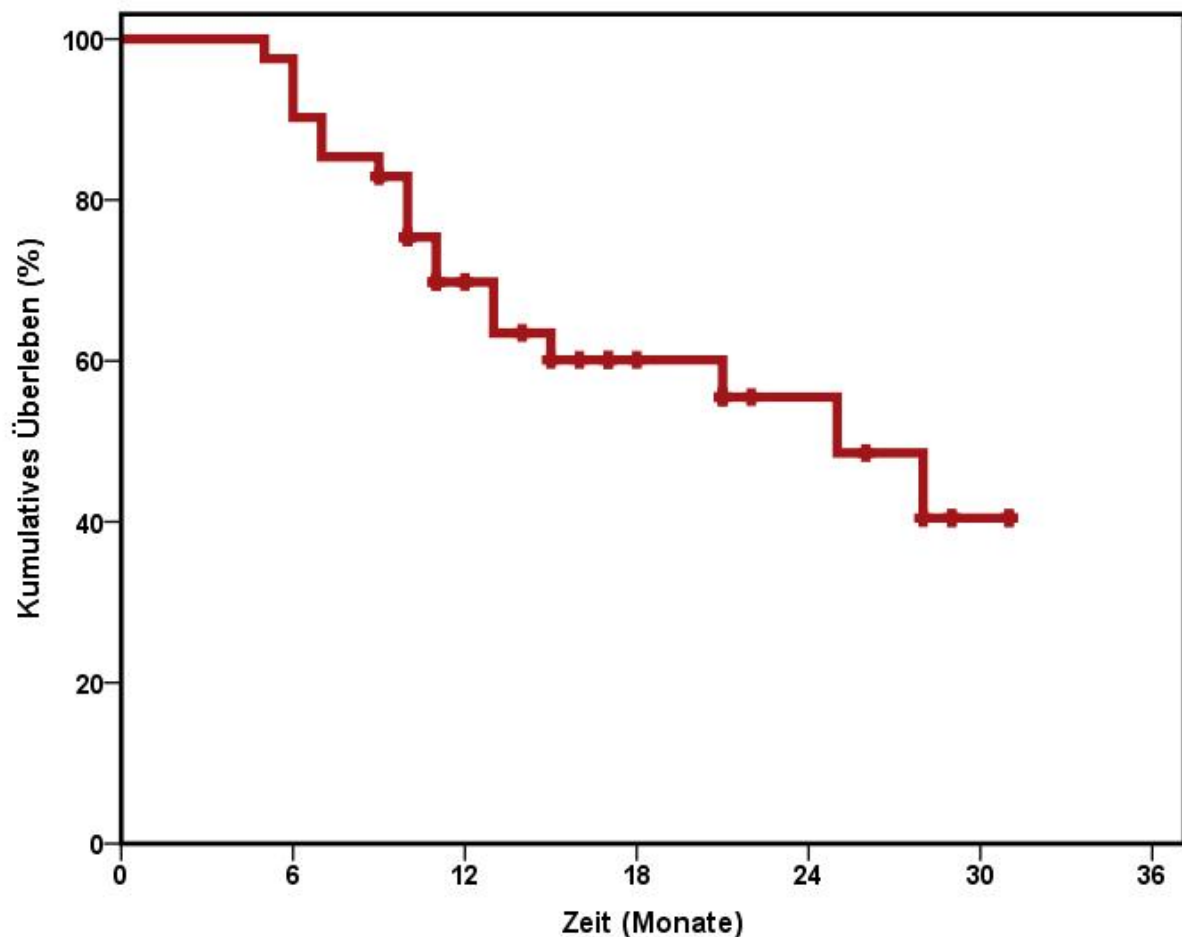


Abbildung 4.13: Gesamtüberleben nach SBRT

Anschließend wurden verschiedene, mögliche Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben mittels der univariaten Log-rank-Testung nach Kaplan-Meier untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass das Alter ($p=0,818$), das Geschlecht ($p=0,185$), der Karnofsky-Index ($p=0,926$), die lokale Kontrolle der bestrahlten Lebermetastasen ($p=0,306$), die Anzahl der

bestrahlten Lebermetastasen pro Patient ($p=0,510$), die Vortherapie der zu bestrahlenden Lebermetastasen ($p=0,296$), die primäre Tumorentität ($p=0,150$) und das Metastasenvolumen im Median ($p=0,127$) das Gesamtüberleben des untersuchten Patientenkollektivs nicht beeinflussten. Faktoren, die einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben nahmen, waren der extrahepatische Status zu Therapiebeginn ($p=0,010$), das Metastasenvolumen ($\leq 49 \text{ cm}^3$ vs. $> 49 \text{ cm}^3$; $p=0,006$), die applizierte GTV-Mean-Dosis ($\leq 53 \text{ Gy}$ vs. $> 53 \text{ Gy}$; $p=0,018$), die minimale NTD im GTV ($\leq 127,5 \text{ Gy}$ vs. $> 127,5 \text{ Gy}$; $p=0,011$) und die minimale NTD im PTV ($\leq 83,9 \text{ Gy}$ vs. $> 83,9 \text{ Gy}$; $p=0,016$). Nachfolgend werden nun die statistisch signifikanten Variablen „Extrahepatischer Status zu Therapiebeginn“, „Metastasenvolumen im Mittelwert“ und die „applizierte GTV-Mean-Dosis“ detailliert erläutert.

4.5.1 Extrahepatischer Status (OS)

Patienten, die zu Therapiebeginn über keine weiteren extrahepatischen Tumormanifestationen klagten, überlebten während des Nachbeobachtungszeitraums signifikant länger, als die Patienten der Kontrollgruppe. Die mediane Überlebenszeit betrug 28 Monate und im Mittel 24 Monate. Die Patienten, bei denen zu Therapiebeginn weitere extrahepatische Tumorerkrankungen vorlagen, überlebten im Median 10 Monate und im Durchschnitt 16 Monate nach ihrer CyberKnife-Radiotherapie. Die 1- bzw. 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrug in der NED-Gruppe 87,7 bzw. 71,8%. Patienten aus der SD/PD-Gruppe überlebten nach einem bzw. zwei Jahren mit einer Wahrscheinlichkeit von 40,0 bzw. 30,0%. Der Verlauf der Überlebensraten in einem Zeitraum von 6 bis 30 Monaten ist in der nachfolgenden **Tabelle 4.19** und der **Abbildung 4.14** aufgezeigt.

Tabelle 4.19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom extrahepatischen Status

Extrahep. Status	Überlebensrate					OS (Mittelwert)	OS (Median)	Signifikanz
	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	30 Monate			
NED	96,2%	87,7%	71,8%	71,8%	49,3%	24 Monate	28 Monate	$p= 0,010$
SD/ PD	80,0%	40,0%	40,0%	30,0%	-	16 Monate	10 Monate	

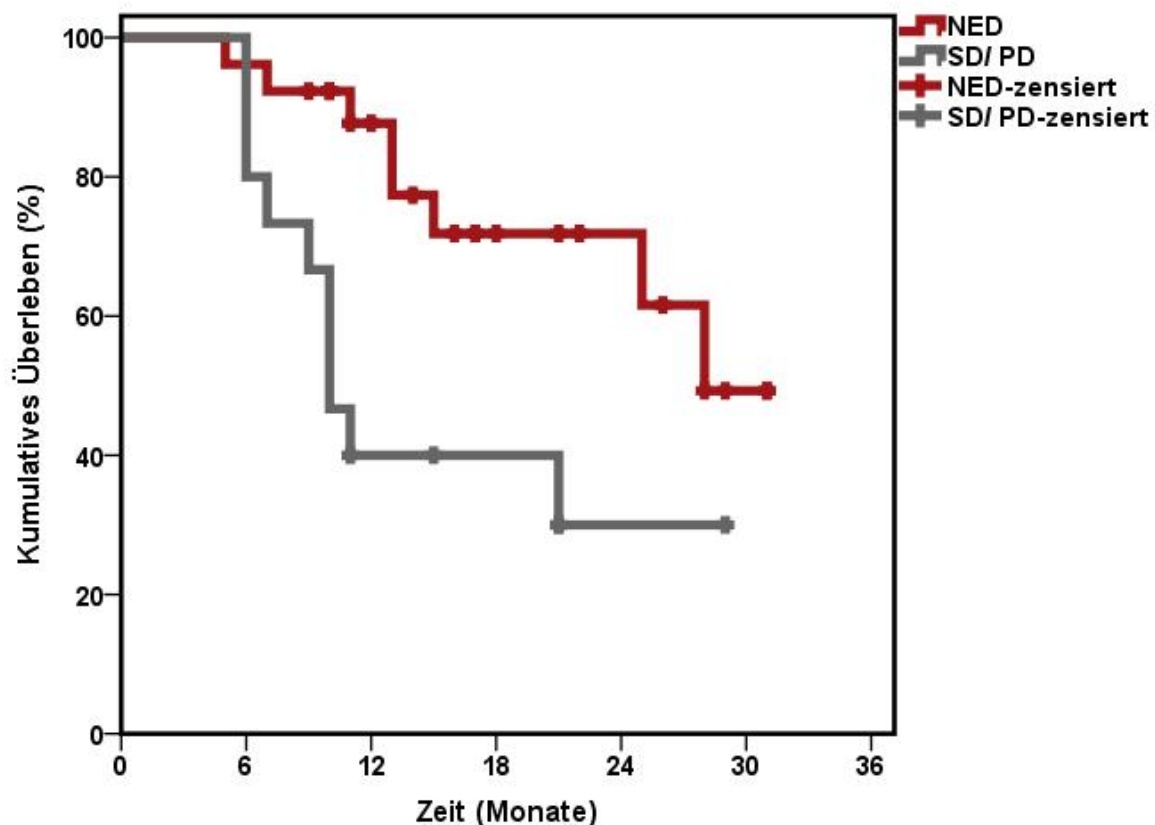


Abbildung 4.14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom extrahepatischen Status

4.5.2 Metastasenvolumen (OS)

Bei der Überprüfung der Abhängigkeit des bestrahlten Metastasenvolumens stellte sich heraus, dass im Gegensatz zur Gegenüberstellung im Median ($\leq 25,1 \text{ cm}^3$ vs. $> 25,1 \text{ cm}^3$; $p=0,127$) der Vergleich der beiden gebildeten Patientengruppen anhand des Mittelwertes ($\leq 49 \text{ cm}^3$ vs. $> 49 \text{ cm}^3$; $p=0,006$) einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einem hepatischen Metastasenvolumen $\leq 49 \text{ cm}^3$ lag bei 28 Monaten und im Durchschnitt bei 25 Monaten. Die 1-bzw. 2-Jahresüberlebensrate in dieser Gruppe belief sich auf 85,6 bzw. 75,5%. Patienten der Kontrollgruppe überlebten im Nachbeobachtungszeitraum im Median 11 Monate und im Mittel 15 Monate, bei einer 1- bzw. 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 38,5 bzw. 20,5%. In der **Tabelle 4.20** und der **Abbildung 4.15** sind die verschiedenen Überlebensraten beider Patientengruppen in einem Zeitintervall von 6 bis 30 Monaten vergleichend dargestellt.

Tabelle 4.20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Metastasenvolumen

GTV	Überlebensrate					OS (Mittelwert)	OS (Median)	Signifikanz
	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	30 Monate			
$\leq 49 \text{ cm}^3$	96,4%	85,6%	75,5%	75,5%	47,2%	25 Monate	28 Monate	$p= 0,006$
$> 49 \text{ cm}^3$	76,9%	38,5%	30,8%	20,5%	20,5%	15 Monate	11 Monate	

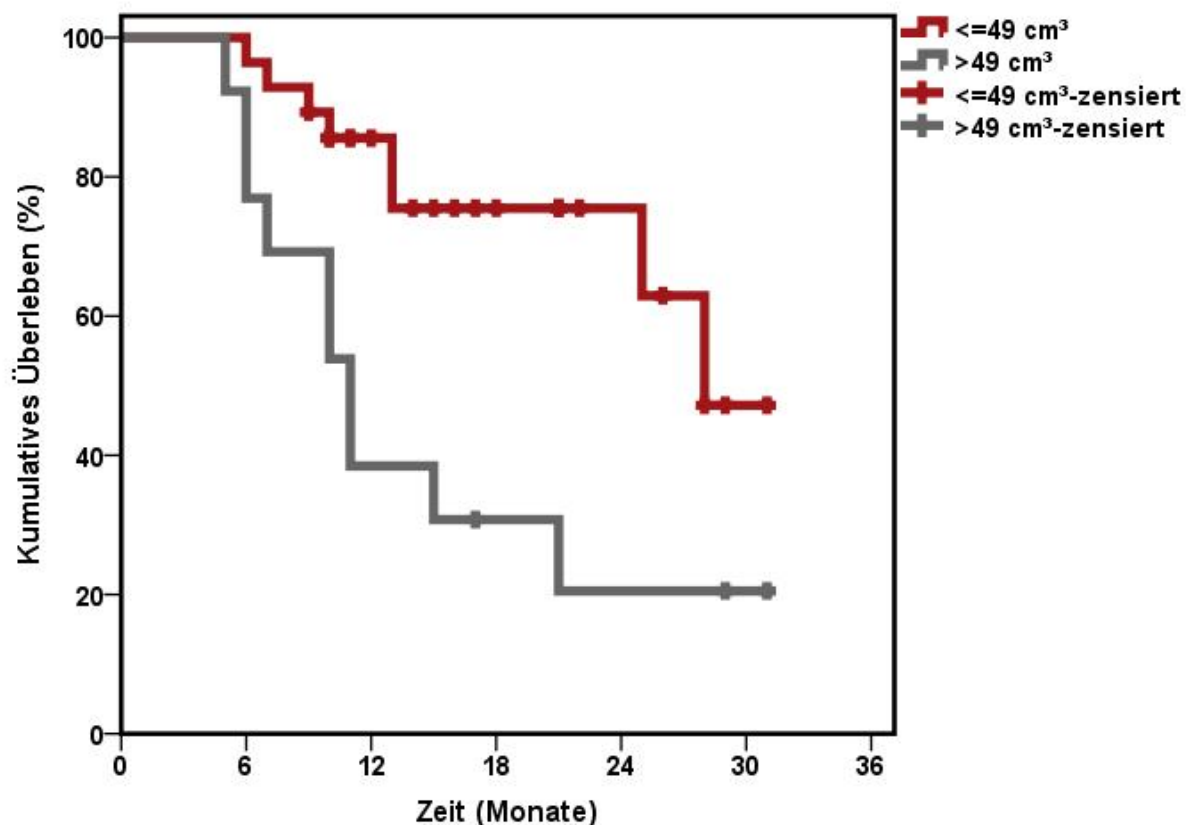


Abbildung 4.15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Metastasenvolumen

4.5.3 GTV-Mean-Dosis (OS)

Die Analyse des Einflusses der applizierten GTV-Mean-Dosis pro Patient auf das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs ergab ein signifikantes Ergebnis. Patienten mit einer verabreichten GTV-Mean-Dosis ≤ 53 Gy zeigten eine Überlebensdauer im Median von 13 Monaten und im Durchschnitt von 18 Monaten, bei einer 1- bzw. 2-Jahresüberlebensrate von 54,2 bzw. 36,5%. Betrug die applizierte GTV-Mean-Dosis > 53 Gy, überlebten die Patienten durchschnittlich 25 Monate und zeigten eine 1-bzw. 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von jeweils 88%. Folgende **Tabelle 4.21** und **Abbildung 4.16** beinhalten den Vergleich der jeweiligen Überlebensraten.

Tabelle 4.21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der GTV-Mean-Dosis

GTV-Mean-Dosis	Überlebensrate					OS (Mittelwert)	OS (Median)	Signifikanz
	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	30 Monate			
≤ 53 Gy	86,4%	54,2%	43,8%	36,5%	27,4%	18 Monate	13 Monate	p= 0,018
> 53 Gy	94,7%	88,4%	88,4%	88,4%	-	25 Monate	-	

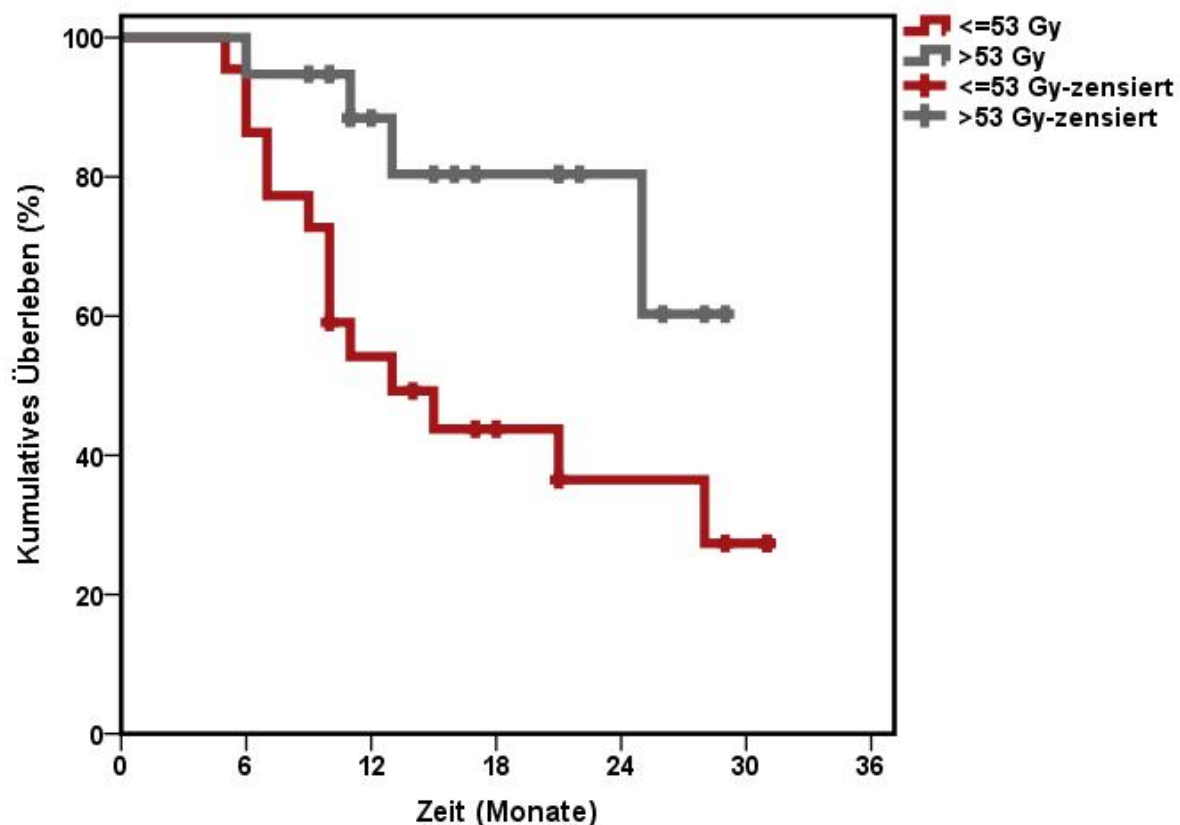


Abbildung 4.16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der GTV-Mean-Dosis

4.5.4 Minimale Normalized Total Dose (NTD) (OS)

4.5.4.1 Makroskopisches Tumervolumen (GTV)

Für die Analyse der Abhängigkeit des Gesamtüberlebens von der verabreichten, minimalen NTD im GTV konnten anhand des Mittelwerts zwei Patientengruppen gebildet werden. Dabei zeigte sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1,1%, dass Patienten, deren Lebermetastasen mit einer Dosis > 127,5 Gy therapiert wurden, statistisch signifikant länger überlebten, als die Patienten der Kontrollgruppe. Die **Tabelle 4.22** und die **Abbildung 4.17** stellen unter anderem die 1- und 2-Jahresüberlebensraten beider Gruppen dar.

Tabelle 4.22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der minimalen NTD im GTV

min. NTD GTV	Überlebensrate					OS (Mittelwert)	OS (Median)	Signifikanz
	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	30 Monate			
≤ 127,5 Gy	76,9%	46,2%	38,5%	25,6%	-	15 Monate	10 Monate	p= 0,011
> 127,5 Gy	96,4%	80,7%	70,6%	70,6%	48,4%	24 Monate	28 Monate	

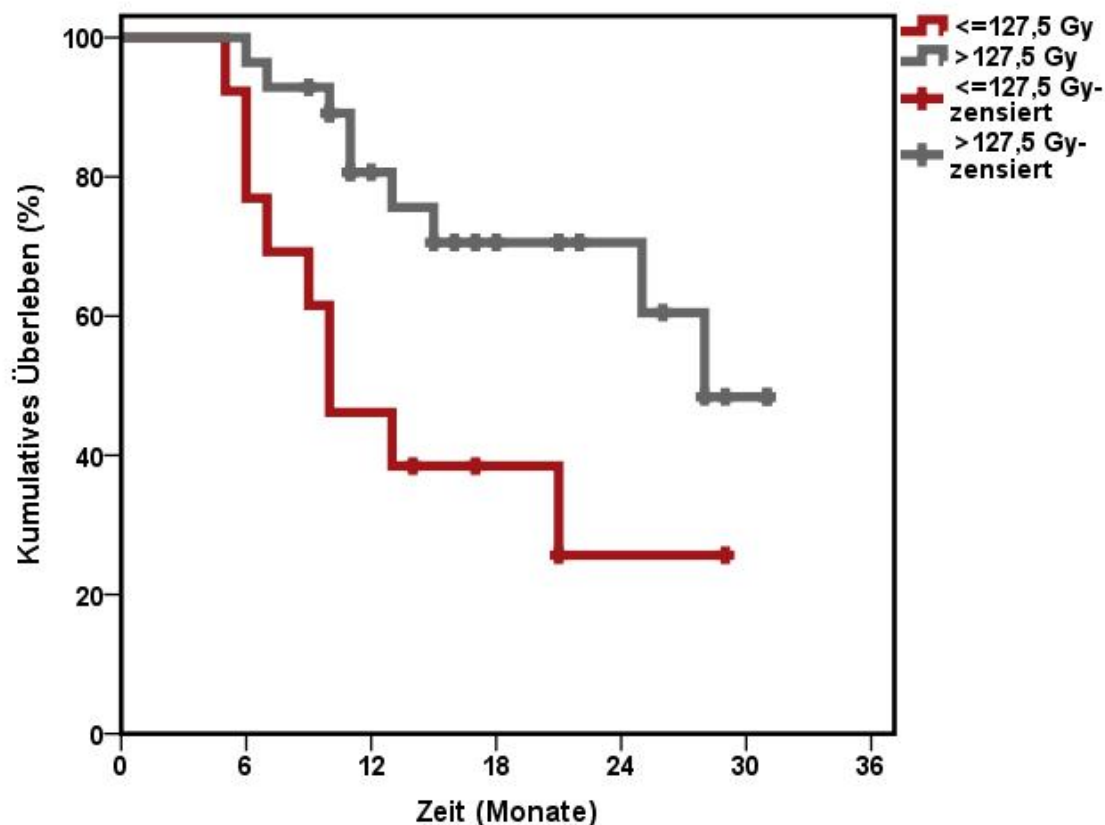


Abbildung 4.17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der minimalen NTD im GTV

4.5.4.2 Planungszielvolumen (PTV)

Die minimale NTD im PTV hat ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs. Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der minimalen NTD im PTV wurde zwischen den, mit Hilfe des errechneten Mittelwerts, gebildeten Patientengruppen ein signifikanter Unterschied beobachtet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei 1,6%. Folgende **Tabelle 4.23** und **Abbildung 4.18** beschreiben den Verlauf der Überlebenswahrscheinlichkeiten im Vergleich.

Tabelle 4.23: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der minimalen NTD im PTV

min. NTD PTV	Überlebensrate					OS (Mittelwert)	OS (Median)	Signifikanz
	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	30 Monate			
≤ 83,9 Gy	78,6%	48,2%	40,2%	26,8%	-	16 Monate	10 Monate	p= 0,016
> 83,9 Gy	96,3%	80,4%	70,4%	70,4%	48,3%	24 Monate	28 Monate	

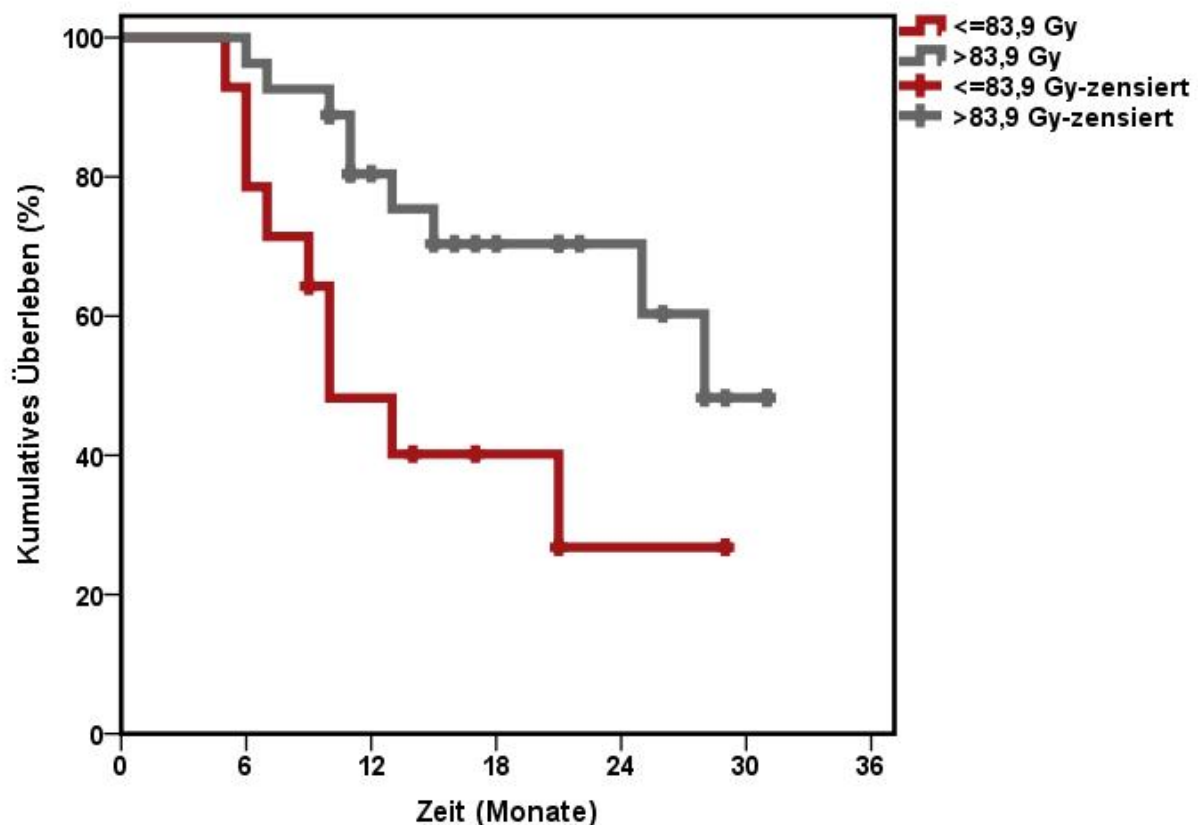


Abbildung 4.18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der minimalen NTD im PTV

4.5.5 Lokale Kontrolle (OS)

Bei der Untersuchung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der lokalen Kontrolle der bestrahlten Lebermetastasen konnte gezeigt werden, dass ein im Rahmen des Follow-Up diagnostiziertes Lokalrezidiv keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben des betrachteten Patientenkollektivs hatte. Patienten, bei denen im Verlauf ein Lokalrezidiv aufgetreten ist, überlebten im Mittel 29 Monate nach ihrer jeweiligen SBRT. Diejenigen Patienten, die im Nachbeobachtungszeitraum lokalrezidivfrei blieben, überlebten im Durchschnitt 21 Monate. Die 1- bzw. 2-Jahresüberlebensrate betrug dabei 67,3 (kein Lokalrezidiv) vs. 100,0% (Lokalrezidiv) bzw. 50,8 (Lokalrezidiv) vs. 100,0% (kein Lokalrezidiv). In der **Tabelle 4.24** und der **Abbildung 4.19** werden die beiden Patientengruppen detailliert miteinander verglichen.

Tabelle 4.24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der lokalen Kontrolle

Lokalrezidiv	Überlebensrate					OS (Mittelwert)	OS (Median)	Signifikanz
	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	30 Monate			
nein	89,5%	67,3%	56,5%	50,8%	38,1%	21 Monate	28 Monate	p= 0,306
ja	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	66,7%	29 Monate	-	

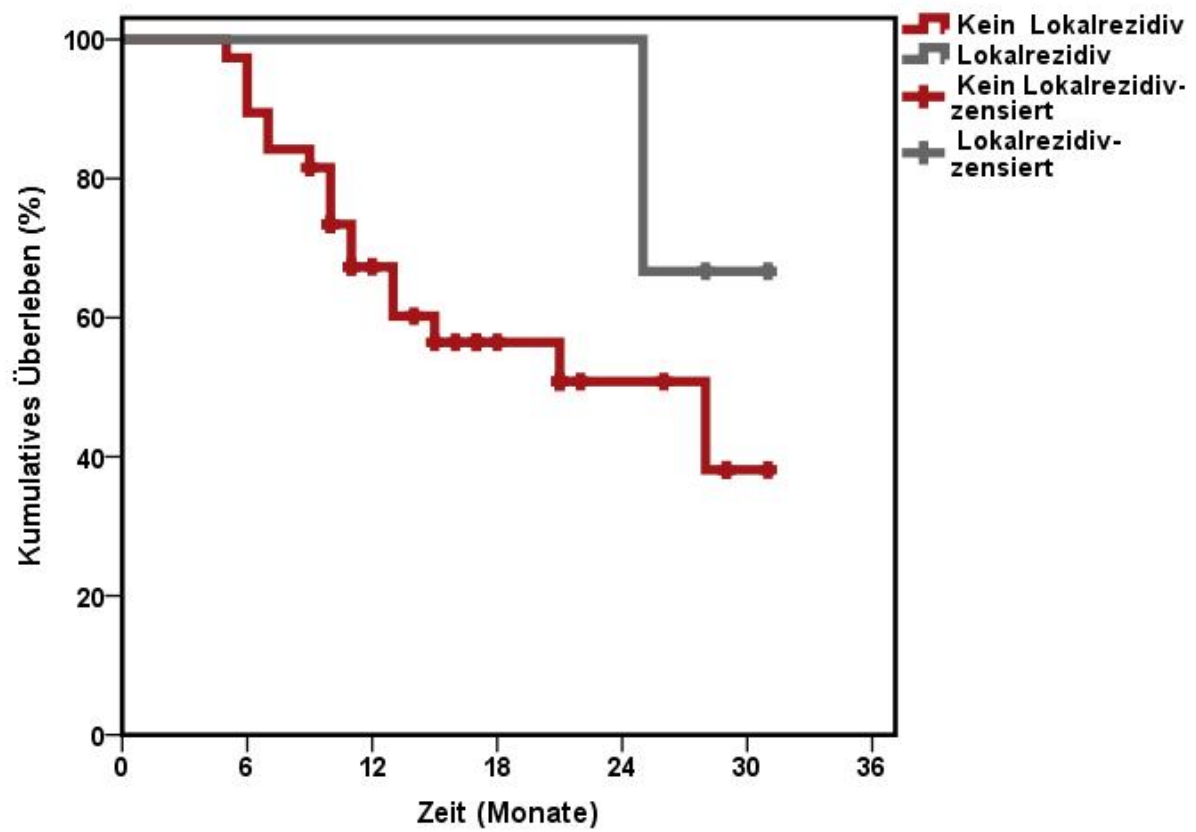


Abbildung 4.19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der lokalen Kontrolle

4.6 Gesamtüberleben (OS), Lokalrezidivfreies Intervall (LFI) und Progressionsfreies Intervall (PFI) im Vergleich

Im Folgenden werden die drei untersuchten Endpunkte Gesamtüberleben, lokalrezidivfreies Intervall und progressionsfreies Intervall im Vergleich betrachtet (Tabelle 4.25 und Abbildung 4.20).

Tabelle 4.25: OS, LFI und PFI im Vergleich

	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	30 Monate	Mittelwert	Median
OS	90,2%	69,8%	60,1%	55,5%	40,5%	21 Monate	25 Monate
LFI	100,0%	71,6%	71,6%	71,6%	71,6%	25 Monate	nicht erreicht
PFI	57,4%	28,5%	9,8%	4,9%	-	9 Monate	8 Monate

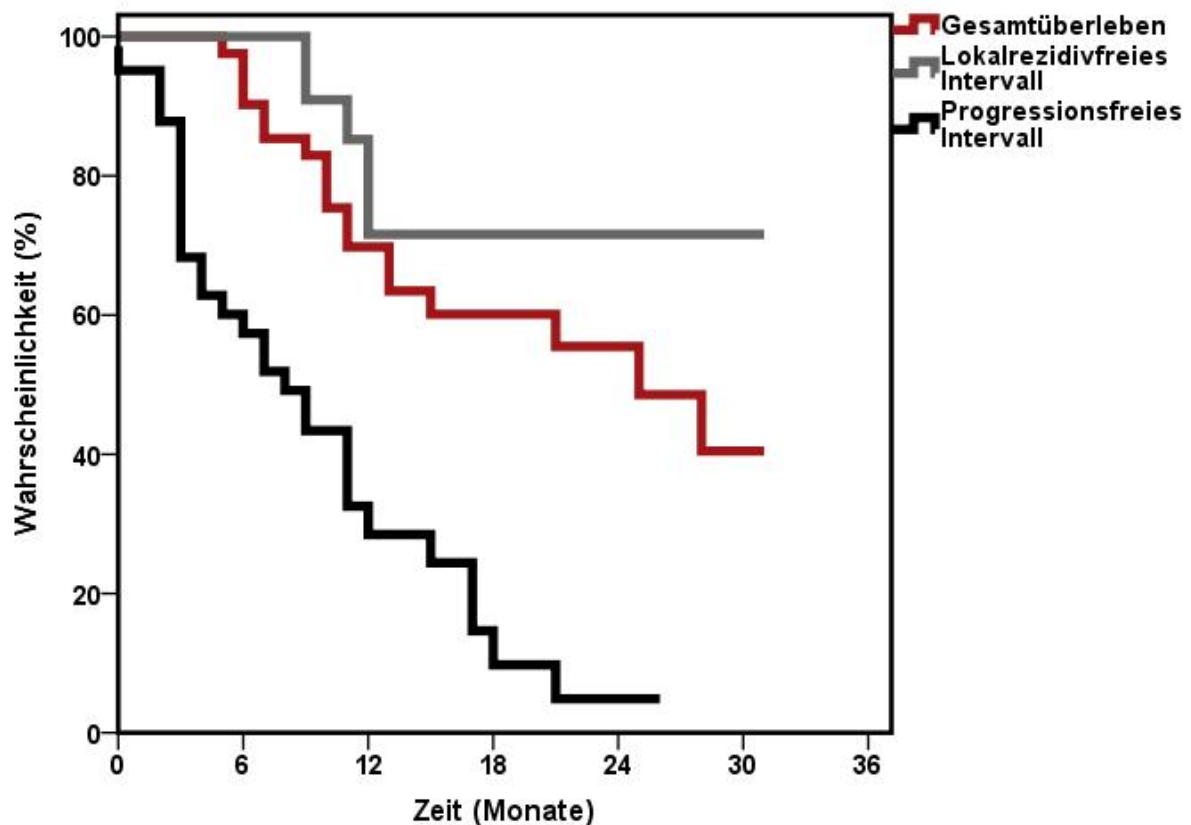


Abbildung 4.20: OS, LFI und PFI im Vergleich

Diese Gegenüberstellung zeigt zusammenfassend, wie sich die einzelnen Wahrscheinlichkeiten der Endpunkte im Verlauf während des Nachbeobachtungszeitraums entwickelt haben. Die Wahrscheinlichkeit nach einem bzw. zwei Jahren nach der jeweiligen SBRT zu überleben bzw. lokalrezidiv- bzw. generell progressionsfrei zu bleiben, belief sich auf 69,8 bzw. 55,5%, 71,6 bzw. 71,6% und 28,5 bzw. 4,9%.

Im Durchschnitt überlebten die Patienten 21 Monate, blieben 25 Monate lokalrezidivfrei und 9 Monate progressionsfrei nach ihrer Bestrahlungsserie.

4.7 Nebenwirkungen

40 Patienten wurden im Verlauf nach ihrer jeweiligen SBRT regelmäßig bezüglich möglicher Nebenwirkungen durch die Strahlentherapie untersucht. Ein Patient erschien zu keinen Nachsorgeterminen. Dementsprechend konnten keine Aussagen zu eventuellen Nebenwirkungen getroffen werden. Es wurde zwischen akuten bzw. chronischen Nebenwirkungen differenziert.

4.7.1 Akute Nebenwirkungen

1 Patient entwickelte postinterventionell nach Fiducial-Implantation ein infiziertes, abgekapseltes Hämatom in der Leber und einen rechtsseitigen Pleuraerguss. Die Behandlung erfolgte mittels Antibiose sowie einer CT-gestützten Punktion und Hämatomentleerung. Insgesamt konnten bei 6 Patienten (14,6%) die in der **Tabelle 4.26** aufgeführten, akuten, posttherapeutischen Nebenwirkungen nach SBRT im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen festgestellt werden. Bei allen akut aufgetretenen Nebenwirkungen handelte es sich um extrahepatische Symptome, die allesamt als Grad 1 eingestuft werden konnten. Höhergradige, extrahepatische Nebenwirkungen (Grad 2-5) wurden nicht festgestellt. Kein Patient klagte über akute, hepatische Beschwerden. Hierbei ist vor allem in diesem Zusammenhang die strahleninduzierte Lebererkrankung (RILD) zu nennen. Der überwiegende Großteil der aufgetretenen, akuten Nebenwirkungen bestand aus gastrointestinalen Beschwerden, die medikamentös behandelt werden konnten. 3 Patienten klagten im Verlauf nach ihrer jeweiligen SBRT über Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit. Einige Patienten zeigten zusätzlich perifokal eine passagere Leberfunktionsminderung, (unter Umständen) zum Teil in Kombination mit einem milden perifokalen Ödem, die jedoch keiner Therapie bedurfte.

Tabelle 4.26: Akute Nebenwirkungen nach SBRT

Akute Nebenwirkungen	Grad (CTCAE v4.0)	
	1	
	Anzahl	%
GI- Symptomatik gesamt	7	17,5%
Übelkeit	5	12,5%
Erbrechen	2	5,0%
Appetitlosigkeit	0	0,0%
Diarrhoe	0	0,0%
Obstipation	0	0,0%
Meteorismus	0	0,0%
Hautreaktionen im Bestrahlungsgebiet	0	0,0%
Urogenitaltrakt	0	0,0%
Myelon	0	0,0%
Müdigkeit, Abgeschlagenheit	3	7,5%
Fieber	0	0,0%
Schmerzen im Bestrahlungsgebiet	0	0,0%
Radiogene Pneumonitis	0	0,0%
Radiogene Cholezystitis	0	0,0%

4.7.2 Chronische Nebenwirkungen

Während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums konnten weder hepatische, noch extrahepatische, chronische Nebenwirkungen festgestellt werden.

5 Diskussion der Ergebnisse

Die hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie stellt eine potentiell kurative Therapiealternative in der Behandlung von primären und sekundären Lebermalignomen dar. Blomgren et al. demonstrierten dabei als erste Arbeitsgruppe in den 90er Jahren die praktische Durchführbarkeit der stereotaktischen Strahlentherapie von extrakraniellen Tumoren (Blomgren et al., 1995, Blomgren et al., 1998). Seitdem führten diverse radioonkologische Kliniken und Arbeitsgruppen weltweit Studien durch, um die Effektivität dieser Therapiemöglichkeit zu untersuchen. Die Literaturrecherche zeigte dabei, dass insgesamt die Ergebnisse bezüglich lokaler Tumorkontrolle und Verträglichkeit sehr gut und vielversprechend sind. Für die lokale Tumorkontrolle ist eine ausreichende biologisch wirksame Strahlendosis im Tumorzielvolumen wichtig. Ein unmittelbarer Vergleich der eigenen Ergebnisse mit anderen Arbeitsgruppen bezüglich des Gesamtüberlebens ist jedoch durchaus problematisch. Dies liegt insbesondere an den unterschiedlichen Auswahlkriterien der Patientenkollektive, der entsprechenden Patientencharakteristika (z.B. Anzahl der Patienten, Primarius, Therapieindikation) und unterschiedlichen Nachsorge-Zeiträumen. Die Autoren legten auch ihre Schwerpunkte in der Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die verschiedenen zu untersuchenden Endpunkte sehr unterschiedlich. Nachfolgend sind in der tabellarischen Zusammenfassung zusätzlich Studien aufgeführt, die die SBRT als einzeitige, stereotaktische Radiochirurgie mit einer einmalig applizierten Strahlendosis durchführten. Die Tabelle dient vor allem der Illustration der vielfältigen Durchführbarkeit der stereotaktischen Strahlentherapie von Lebermetastasen und der jeweils erzielten Ergebnisse unterschiedlicher Autoren bzw. Arbeitsgruppen.

Im Folgenden werden die Endpunkte Gesamtüberleben, Lokalrezidivfreies Intervall, Progressionsfreies Intervall, Progressionsfreies Überleben und deren beeinflussende Faktoren verglichen und diskutiert. Weiterhin werden die Nebenwirkungen der HFSRT und die konkurrierenden, lokalablativen Therapieverfahren gegenübergestellt.

Tabelle 5.1: Studienergebnisse der stereotaktischen Strahlentherapie von Lebermalignomen im Vergleich

Autoren	Jahr	Durchführung SBRT	Anzahl der Patienten / Läsionen	GTV in cm ³ (Median)	GD in Gy/ Anzahl Fx	Follow-up in Monaten (Median)	Lokale Kontrolle			Gesamtüberleben			Progressionsfreies Intervall			Progressionsfreies Überleben		
							1 Jahr (%)	2 Jahre (%)	Median (Monate)	1 Jahr (%)	2 Jahre (%)	Median (Monate)	1 Jahr (%)	2 Jahre (%)	Median (Monate)	1 Jahr (%)	2 Jahre (%)	Median (Monate)
Andratschke et al. ¥	2015	HFSRT	76/95	45	18-40/3-5	15	74,7	48,3	23	77	30	27	-	-	5	-	-	-
Scorsetti et al.	2015	HFSRT	42/52	18,6 +	75/3	24	95	91	-	-	65	29	-	-	-	-	48	12
Janoray et al. £	2014	HFSRT °	56/64	20,6	45-60/3	12,5	64 *	-	-	89	-	-	-	-	-	-	-	-
							53 **	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yuan et al. ¥	2014	HFSRT °	49/70	27,6 ±	39-54/3-7	20,5	94,4	89,7	-	68,6	55,9	37,5	-	-	-	-	-	12
Comito et al. #	2014	HFSRT	42/52	-	75/3	24	95	90	-	78	61	-	-	-	-	-	-	-
Aitken et al. ¥	2014	HFSRT	34/46	73,1	30-60/10	15	61,8	45	-	59,8	38	14,5	-	-	-	29,4	16,1	-
Scorsetti et al. ¥	2013	HFSRT	61/76	18,6 +	75/3	12	94	90,6	-	83,5	-	19	-	-	-	-	-	-
Dewas et al. £	2012	HFSRT °	120/153	32,9	45/3	15	84 *	74,6 *	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
							80,9 **	72,5 **	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kress et al. ¥	2012	HFSRT °	11/14	99,7 ±	16-42/2-5	21	72	-	-	-	25,7	16,1	-	-	-	-	-	-
Lanciano et al. £	2012	HFSRT °	30/41	-	36-60/3-5	22	92	56	-	73	31	-	-	-	-	-	-	-
Boda-Heggemann et al. ¥	2012	SRS/HFSRT	19/22	11-419	24-60/1-5	12	57	57	-	-	31	12	-	-	-	-	20	4
Chang et al.	2011	SRS/HFSRT	65/102	30,1	22-60/1-6	14,4	67	55	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vauravars-Dewas et al. ¥	2011	HFSRT °	45/62	13	40-45/3-4	14,3	90	86	-	94	48	-	-	-	-	-	-	-
Rule et al. ¥	2011	HFSRT	27/36	8,2 ¶	30-60/3-5 •	20	56-100	56-100	-	-	50-67	37	-	-	-	-	-	-
Stintzing et al.	2010	SRS °	14/19	25 ±	24/1	16,8	87	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-	9,2
Stintzing et al. £	2010	SRS °	36/54	17,9	24/1	21,3	95	86	-	83	62	25,1	-	-	11,6	-	-	-
van der Pool et al.	2010	HFSRT	20/31	6,4 ¶	37,5-45/3	26	100	74	22	100	83	34	-	-	11	-	-	-
Lee et al. ¥	2009	HFSRT	68/143	75,2	27,7-60/6 •	10,8	71	-	-	60	Monate: 18 47	17,6	-	-	-	-	-	3,9
Rusthoven et al. ¥	2009	HFSRT	47/63	10,3 ¶	36-60/3 •	16	95	57	-	-	30	20,5	-	-	-	-	-	6,1
Ambrosino et al. ¥	2009	HFSRT °	27/-	69	25-60/3	13	krude lokale Kontrolle: 74	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kalz et al. ¥	2007	HFSRT	60/174	10,3 ¶	30-55/7-20	14,5	Monate: 10 76	Monate: 20 57	-	10 Monate: 78	20 Monate: 37	-	-	-	-	24	-	-
Kavanagh et al. ¥	2006	HFSRT	21/28	14	60/3	19	-	Monate: 18 93	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wulf et al. #	2006	SRS/HFSRT	39/51	53 ±	26-37,5/1-4	15	92	66	-	72	32	16	35	19	8	-	-	-
Mendez Romero et al. £	2006	HFSRT	25/45	22,2	25-37,5/3-5	12,9	94 *	82 *	-	82 *	54 *	-	-	-	-	-	-	-
							100 **	86 **	-	85 **	62 **	-	-	-	-	-	-	-
Herfarth et al. £	2001	SRS	37/60	10	14-26/1	5,7	72	Monate: 18 67	-	72	-	-	-	-	-	-	-	-
Blongren et al. #	1995	SRS/HFSRT	14/17	40 ±	7,7-45/1-4	7,8 †	70,6% lokal kontrolliert	-	-	-	-	12,5 †	-	-	-	-	-	-
Vorliegende Arbeit	2017	HFSRT °	41/72	12	16-45/2-5	13	71,6	71,6	-	69,8	55,5	25	28,5	4,9	8	26,6	4	7

Anmerkungen:

- £ In dieser Studie wurden sowohl primäre als auch sekundäre Lebermalignome bestrahlt.
 - ¥ In dieser Studie wurden nur Lebermetastasen bestrahlt.
 - | In dieser Studie wurden nur Lebermetastasen von kolorektalen Primärtumoren bestrahlt.
 - ≠ In dieser Studie wurden sowohl Lebermetastasen als auch primäre Lebermalignome oder andere, extrakranielle Tumore bestrahlt. Hier wurden jedoch nur die Lebermetastasen berücksichtigt.
 - ± In dieser Studie ist die mediane Tumorgroße nur im PTV angegeben.
 - ±± In dieser Studie ist die mediane Tumorgroße nur im CTV angegeben (das mediane CTV in der Studie von Blomgren et al. konnte aus den angegebenen Daten berechnet werden).
 - ¶ In dieser Studie war nur der Tumordurchmesser in cm angegeben. Das Volumen wurde mit folgender Formel berechnet: $V \text{ (cm}^3\text{)} = 1/6 \times \pi \times (\text{Tumordurchmesser in cm})^3$.
 - + In dieser Studie war nur der Durchschnittswert angegeben.
 - Dosisescalation
 - * Das Ergebnis bezieht sich auf alle bestrahlten primären und sekundären Lebermalignome in dieser Studie.
 - ** Das Ergebnis bezieht sich nur auf die bestrahlten Lebermetastasen in dieser Studie.
 - † Das Ergebnis konnte aus den angegebenen Daten berechnet werden.
 - ° In dieser Studie erfolgte die Bestrahlung mittels CyberKnife.
- HFSRT: Hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie
SRS: Stereotaktische Radiochirurgie
Fx: Fraktionen

5.1 Lokalrezidivfreies Intervall

Die lokale Kontrolle der mittels HFSRT bestrahlten Lebermetastasen spiegelt den Erfolg dieser Therapiemethode wider und war somit ein wichtiger und entscheidender Untersuchungsendpunkt in der vorliegenden Arbeit. Im eigenen Patientenkollektiv belief sich die lokale Kontrollrate sowohl nach 1 als auch nach 2 Jahren auf 71,6%. Dieses Ergebnis konnte im Studienvergleich bestätigt werden. Die 1- bzw. 2-Jahresrate für das lokalrezidivfreie Intervall lag dort bei 56-100 bzw. 45-100% (**vgl. Tabelle 5.1, Seite 60**). Die geringste 2-Jahreskontrollrate mit 45% berichteten Aitken et al., die in ihrer Studie insgesamt 46 Lebermetastasen mit einem medianen GTV von 73,1 cm³ in 10 Fraktionen bestrahlten (Aitken et al., 2014). Die höchste lokale Kontrolle nach HFSRT erreichte die Studiengruppe von Rule mit 56-100% nach 1 und 2 Jahren in Abhängigkeit von der applizierten Gesamtdosis. In ihrer prospektiven Studie bildeten sie drei Patientengruppen, die entweder mit einer Gesamtdosis von 30, 50 oder 60 Gy bestrahlt wurden (Rule et al., 2011). Ein Grund für die Varianz der erzielten Ergebnisse im Studienvergleich sind die in den jeweiligen Studien verwendeten unterschiedlichen Dosis- und Fraktionierungsschemata, Auswahlkriterien der Patienten und Nachbeobachtungszeiträume.

5.2 Gesamtüberleben

Bei einem medianen Follow-up von 13 Monaten (5-31 Monate) liegt die 1- bzw. 2-Jahresüberlebensrate im eigenen Patientenkollektiv bei 69,8 bzw. 55,5%. Die mediane Überlebensdauer beträgt dabei 25 Monate. Diese Ergebnisse sind mit denen der publizierten und betrachteten Studien vergleichbar. Bei einem medianen Follow-up von 5,7 bis 51,6 Monaten liegt die 1- bzw. 2-Jahresüberlebensrate bei 59,8-100 bzw. 25,7-83%

(vgl. **Tabelle 5.1, Seite 60**). Das längste 1 (100%)- und 2 (83%)-Jahresüberleben mit einem medianen Follow-up von 26 Monaten präsentierten Van der Pool et al., in deren Studie ausschließlich kolorektale Lebermetastasen bestrahlt wurden (van der Pool et al., 2010). Die geringste Überlebensrate nach 2 Jahren (25,7%) zeigte das Patientengut in der Studie von Kress et al., in der ebenfalls ausschließlich kolorektale Lebermetastasen bestrahlt wurden. Mit einem medianen Follow-up von 21 Monaten lag das mediane Gesamtüberleben bei 16,1 Monaten (Kress et al., 2012).

5.3 Progressionsfreies Intervall und progressionsfreies Überleben

Die Ergebnisse des progressionsfreien Intervalls bzw. Überlebens beschreiben nur sehr wenige Autoren in ihren Studien. Im eigenen Patientengut konnte mit einem medianen progressionsfreien Intervall von 8 Monaten eine 1- bzw. 2-Jahresrate von 28,5 bzw. 4,9% erreicht werden. Die 1- und 2-Jahresrate für das progressionsfreie Überleben lag mit einem Median von 7 Monaten bei 26,6 und 4% (vgl. **Tabelle 4.15, Seite 45**). Diese Ergebnisse entsprechen denen in der Literatur. Das mediane progressionsfreie Intervall belief sich dabei auf 5-11,6 Monate (Wulf et al., 2006a, Stintzing et al., 2010b, van der Pool et al., 2010, Andratschke et al., 2015), wobei Wulf et al. noch eine 1- und 2-Jahres progressionsfreie Rate von 35 und 19% beschrieben (Wulf et al., 2006a). Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 3,9-12 Monaten (Rusthoven et al., 2009, Lee et al., 2009, Stintzing et al., 2010a, Boda-Heggemann et al., 2012, Yuan et al., 2014, Scorsetti et al., 2015). Die progressionsfreie Überlebensrate nach 1 bzw. 2 Jahren lag bei 24-29,4 bzw. 16,1-48% (Katz et al., 2007, Boda-Heggemann et al., 2012, Aitken et al., 2014, Scorsetti et al., 2015).

5.4 Einflussgrößen auf die Endpunkte

5.4.1 Primarius

Im eigenen Patientenkollektiv wiesen Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms ein längeres Überleben nach hypofraktionierter, stereotaktischer Strahlentherapie auf. Die 1- bzw. 2-Jahresüberlebensrate betrug dabei 82,5 bzw. 67,3%. Patienten mit Lebermetastasen eines anderen Primärtumors zeigten ein 1- bzw. 2-Jahresüberleben von 63 bzw. 49,6%. Das Ergebnis war jedoch nicht signifikant ($p=0,15$). Bei der Betrachtung des Primarius als möglichen Einflussfaktor auf die lokale Kontrolle zeigte sich, dass Lebermetastasen nicht-kolorektaler Primärtumoren signifikant länger lokal kontrolliert blieben ($p=0,004$). Die 2-Jahreskontrollrate betrug dabei 53,9% für kolorektale Leberfiliae und 100% für Lebermetastasen anderer Tumorentitäten (vgl. **Tabelle 4.12, Seite 41**). Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Karzinome werden im Vorfeld häufig chemotherapeutisch behandelt. Dadurch entstehen Metastasen mit einem der Strahlentherapie gegenüber resistenterem Phänotyp. In diesen Fällen ist die Erhöhung der Strahlendosis sinnvoll. Ein

signifikanter Einfluss des Primarius auf das progressionsfreie Intervall ($p=0,803$) bzw. progressionsfreie Überleben ($p=0,642$) konnte nicht nachgewiesen werden. In den gesichteten Studien konnten ähnliche Ergebnisse beobachtet werden. Andratschke et al. stellten in ihrer Studie fest, dass Patienten mit einem kolorektalen Primarius signifikant länger nach HFSRT überlebten, als die Patienten der Vergleichsgruppe ($p=0,04$) (Andratschke et al., 2015). Der Unterschied in der lokalen Tumorkontrolle in Abhängigkeit des Primarius war auch in den Studien von Stintzing et al. ($p=0,02$) und Herfarth und Debus ($p<0,001$) signifikant. Die im Rahmen der stereotaktischen Radiochirurgie (1×24 Gy) bestrahlten Lebermetastasen eines nicht-kolorektalen Primärtumors von Stintzing et al. waren im Gegensatz zu den kolorektalen Lebermetastasen auch nach 3 Jahren zu 100% lokal kontrolliert (Stintzing et al., 2010b). Herfarth und Debus erreichten mit ihrer stereotaktischen Radiochirurgie eine lokale Tumorkontrollrate nach 18 Monaten für kolorektale Lebermetastasen von 45 und 91% für Lebermetastasen anderer Primärtumoren (Herfarth and Debus, 2005). In der Studie von Lee et al. zeigte sich im Vergleich zu Lebermetastasen eines Mamma-Karzinoms eine geringere lokale Tumorkontrolle bei kolorektalen Lebermetastasen nach HFSRT (Lee et al., 2009). Die Arbeitsgruppe von Vautravers-Dewas konnte ebenfalls zeigen, dass der Primärtumor einen wahrscheinlichen Einfluss auf das Gesamtüberleben nach SBRT hat. Das 2-Jahresüberleben bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen war bei ihnen mit 58% höher im Vergleich zu Patienten mit anderen Primärtumoren (31%) ($p=0,08$). In ihrer Studie rezidierten auch kolorektale Lebermetastasen eher lokal, als Metastasen anderen Ursprungs ($p=0,07$) (Vautravers-Dewas et al., 2011). Wulf et al. vermuteten in ihrer Studie anhand ihrer Ergebnisse gleichfalls eine mögliche Unterdosierung in der Bestrahlung kolorektaler Lebermetastasen. Die mit einem Fraktionierungsschema von 3×10 Gy behandelten kolorektalen Lebermetastasen rezidierten eher lokal, als diejenigen, die mit einer Dosis von $3 \times 12-12,5$ Gy bzw. 1×26 Gy therapiert wurden (Wulf et al., 2006a). Scorsetti et al. verglichen das Gesamtüberleben von Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms und eines Mamma-Karzinoms mit Primärtumoren eines anderen Ursprungs. Es stellte sich heraus, dass Erstgenannte einen Trend zu einem besseren Gesamtüberleben nach HFSRT haben ($p=0,09$) (Scorsetti et al., 2013). Yuan et al. unterteilten die Primärtumoren ihrer Patienten in günstige (Kolon-Karzinom, Mamma-Karzinom, Magen-Karzinom, Sarkom) und ungünstige (Pankreas-Karzinom, Bronchial-Karzinom, Ovarial-Karzinom, Gallenblasen-Karzinom, Uterus-Karzinom, HCC, olfaktorisches Neuroblastom) Tumore. Patienten mit Lebermetastasen eines günstigen Primärtumors überlebten signifikant länger nach HFSRT, als Patienten der Vergleichsgruppe ($p=0,0001$). Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die lokale Kontrolle der bestrahlten Lebermetastasen beider Gruppen wurde dabei jedoch nicht festgestellt ($p=0,18$) (Yuan et al., 2014). Rusthoven et al. teilten die Primärtumore ihrer Patienten in zwei Gruppen auf. Zu den

günstigen Primärtumoren zählten sie das Mamma-Karzinom, kolorektales Karzinom, Nierenzell-Karzinom, Karzinoid, Sarkom und den gastrointestinalen Stromatumor (GIST). Das Bronchial-Karzinom, Ovarial-Karzinom und nicht-kolorektale Malignome gehörten zu den ungünstigen Primärtumoren. Es zeigte sich ein signifikant längeres Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit Lebermetastasen eines günstigen Primarius ($p < 0,001$) (Rusthoven et al., 2009). Im Gegensatz dazu stellte die Arbeitsgruppe von Rule keinen signifikanten Einfluss des Primärtumors auf das Gesamtüberleben ihres Patientenkollektivs fest. Patienten mit kolorektalen Primärtumoren überlebten nicht signifikant länger, als Patienten mit Primärtumoren eines anderen Ursprungs (Rule et al., 2011). Der Grund für den Einfluss des Primarius auf das Gesamtüberleben liegt möglicherweise weiterhin in den unterschiedlichen Metastasierungswegen. Während bei Primärtumoren des gastrointestinalen Traktes die Lebermetastasierung vor allem über die V. portae hepatis und intraabdominelle Lymphgefäße geschieht, erfolgt sie bei extraabdominellen Primärtumoren über systemische Gefäße. Durch die systemische Ausbreitung kann eine zeitgleiche Metastasierung in Organen außerhalb der Leber, die unter Umständen klinisch noch nicht sichtbar ist, vermutet werden, wodurch die schlechtere Gesamtprognose erklärbar wäre (Adam et al., 2006). Inwiefern die hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie das Gesamtüberleben der Patienten mit unterschiedlichen primären Tumorentitäten beeinflusst, bleibt sowohl in unserer Arbeit als auch in den gesichteten Studien ungeklärt. Aufgrund der Heterogenität der Primärtumoren und der geringen Patientenzahlen konnte kein direkter Vergleich zwischen zwei Primärtumoren unterschiedlichen Ursprungs erfolgen. Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Primärtumor müssen auch weitere Einflussgrößen berücksichtigt werden. So spielen heutzutage verschiedene systemische Therapiemöglichkeiten, vor allem Chemotherapeutika, aber auch andere lokalablativ Therapieverfahren, in der Tumorthherapie eine wichtige Rolle. Sie beeinflussen unter Umständen zusätzlich das Gesamtüberleben. Durch die teilweise sehr unterschiedlichen Therapieschemata (z.B. Second Line-Chemotherapie) unserer Patienten vor und nach HFSRT konnte der Einfluss des Primarius nicht genauer bewertet werden.

5.4.2 Extrahepatischer Status

Der extrahepatische Status zu Therapiebeginn der HFSRT stellte in unserem Patientengut eine wichtige und signifikante Einflussgröße auf die untersuchten Endpunkte Gesamtüberleben ($p = 0,01$), progressionsfreies Intervall ($p = 0,014$) und progressionsfreies Überleben ($p = 0,01$) dar (**vgl. Tabelle 4.19, Seite 49, Tabelle 4.14, Seite 43 und Tabelle 4.16, Seite 46**). Patienten ohne zusätzliche extrahepatische Tumormanifestationen überlebten im Median 28 Monate nach SBRT und hatten damit eine beinahe dreifach so gute Prognose wie diejenigen Patienten, die zu Therapiebeginn über weitere Fern- und/oder

Lymphknoten-Metastasen klagten. Sie überlebten nach HFSRT im Median hingegen nur 10 Monate nach SBRT. Der extrahepatische Status zu Therapiebeginn beeinflusste das lokalrezidivfreie Intervall nicht ($p=0,616$). Die Arbeitsgruppe von Andratschke konnte ebenfalls den extrahepatischen Status der Patienten im Vorfeld ihrer Strahlentherapie als signifikanten Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben bestätigen ($p=0,005$) (Andratschke et al., 2015). Chang et al. beschrieben mit ihren Ergebnissen in gleicher Weise einen signifikanten Einfluss ($p=0,04$) des extrahepatischen Status auf das Gesamtüberleben. Patienten ohne einen aktiven, extrahepatischen Tumorstatus hatten eine 1- und 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 77 und 45%, wohingegen Patienten mit zeitgleich bestehenden extrahepatischen Tumormanifestationen eine 1- und 2-Jahresüberlebensrate von 63 und 18% aufwiesen (Chang et al., 2011). Herfarth und Debus berichteten in einem Update ihrer im Jahre 2001 publizierten Ergebnisse über den extrahepatischen Status zu Therapiebeginn als wichtigen und signifikanten Prognosefaktor für das Gesamtüberleben der Patienten ($p<0,0001$). Bei ihnen überlebten Patienten ohne weitere extrahepatische Tumorkolonisationen im Median 36 Monate. Patienten mit extrahepatischen Tumormanifestationen erreichten hingegen nur ein medianes Überleben von 11 Monaten (Herfarth and Debus, 2005).

5.4.3 Tumorgroße/-volumen

Die Metastasengröße bzw. das Metastasenvolumen stellt in den Studien der hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie von Lebermetastasen eine wichtige zu untersuchende Einflussgröße dar. Dabei wird versucht, ein maximales Tumolvolumen zu formulieren, bis zu dem eine strahlentherapeutische Behandlung sinnvoll erscheint. In unserem Patientenkollektiv wurde nach der aktuellen Leitlinie für die extrakranielle, stereotaktische Strahlentherapie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) kein minimales bzw. maximales zu bestrahlendes Tumolvolumen definiert (Wulf et al., 2006b). Es wurde jedoch auf eine ausreichende Leberschonung zur Vorbeugung einer strahleninduzierten Hepatopathie geachtet. Die in der Literatur gesichteten Arbeitsgruppen untersuchten den Einfluss des Metastasenvolumens nicht einheitlich anhand des GTV, sondern auch anhand des CTV (Blomgren et al., 1995, Wulf et al., 2006a, Kress et al., 2012) oder des Tumordurchmessers. Da der Tumordurchmesser die tatsächliche dreidimensionale Kontur nur ungenügend beschreibt, wurde in diesen Studien das Tumolvolumen im GTV mit der Formel $V (cm^3) = 1/6 \times \pi \times (Tumordurchmesser \text{ in } cm)^3$ schätzungsweise umgerechnet. Das GTV der bestrahlten Lebermetastasen unseres Patientenkollektivs war insgesamt sehr inhomogen und reichte von 0,5 bis 372,4 cm^3 . Das mediane GTV zeigte in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben unserer Patienten ($\leq 25,1$ vs. $> 25,1$ cm^3 , $p=0,127$), wohingegen das durchschnittliche GTV das Gesamtüberleben signifikant

beeinflusste ($p=0,006$). Patienten mit einem Metastasenvolumen im GTV $\leq 49 \text{ cm}^3$ überlebten im Median, im Vergleich zu denjenigen mit einem GTV $> 49 \text{ cm}^3$, deutlich länger (28 Monate vs. 11 Monate) (**vgl. Tabelle 4.20, Seite 50**). Weiterhin beeinflusste das Metastasenvolumen das progressionsfreie Überleben ($p=0,039$) signifikant, nicht jedoch das progressionsfreie Intervall ($p=0,054$) oder das lokalrezidivfreie Intervall ($p=0,084$). Bei der Untersuchung der Abhängigkeit des lokalrezidivfreien Intervalls vom GTV der bestrahlten Lebermetastasen stellte sich heraus, dass, bei einem medianen Metastasenvolumen von 12 cm^3 , Lebermetastasen mit einem GTV $\geq 12 \text{ cm}^3$ paradoxerweise nach zwei Jahren mit 84,6% eine höhere lokale Kontrollrate aufwiesen, als die Lebermetastasen in der Vergleichsgruppe (62,7%). Das Metastasenvolumen im GTV bis einschließlich 49 cm^3 konnte in der vorliegenden Arbeit somit als positiver Prognosefaktor für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben definiert werden. Im Studienvergleich zeigte sich, dass das mediane Tumolvolumen im GTV der Lebermetastasen der vorliegenden Arbeit, denen anderer Studien ähnlich ist (medianes GTV $6,4\text{-}75,2 \text{ cm}^3$) (**vgl. Tabelle 5.1, Seite 60**). Bei der Literaturrecherche ist deutlich geworden, dass die Metastasengröße als Einflussfaktor auf die Untersuchungsendpunkte kontrovers diskutiert wird. Scorsetti et al. stellten fest, dass Patienten mit einem kumulativen GTV $< 3 \text{ cm}$ mit einer 1- bzw. 2-Jahresüberlebensrate von 91 bzw. 76% signifikant länger überlebten, als die Patienten mit einem kumulativen GTV $> 3 \text{ cm}$, die eine 1- und 2-Jahresüberlebensrate von 68 und 40% aufwiesen ($p=0,01$). In Hinblick auf die lokale Kontrolle der bestrahlten Lebermetastasen konnten sie den Metastasendurchmesser als Einflussfaktor nicht bestätigen ($p=0,92$) (Scorsetti et al., 2015). Andratschke et al. berichteten über ein signifikant längeres Gesamtüberleben nach HFSRT bei Patienten mit einem kleinen GTV ($p<0,001$) (Andratschke et al., 2015). Die Arbeitsgruppe von Lee beschreibt einen Zusammenhang zwischen dem bestrahlten Metastasenvolumen im GTV und der lokalen Kontrolle. So erreichten sie eine signifikant höhere lokale Kontrolle für Lebermetastasen mit einem Volumen $< 75,2 \text{ cm}^3$ ($p=0,001$) (Lee et al., 2009). Die lokale Kontrollrate von 71% nach einem Jahr war dabei mit der 1-Jahreskontrollrate der vorliegenden Arbeit vergleichbar (71,6%). Rusthoven et al. demonstrierten ebenfalls einen signifikanten Einfluss der Tumorgöße auf das lokalrezidivfreie Intervall ($p=0,015$). Im Gegensatz zu den Lebermetastasen mit einem Durchmesser $\leq 3 \text{ cm}$, die nach 2 Jahren zu 100% lokal kontrolliert blieben, betrug die lokale Kontrollrate für Läsionen $> 3 \text{ cm}$ lediglich 77% (Rusthoven et al., 2009). Scorsetti et al. konnten die Metastasengröße als Prognosefaktor für die lokale Kontrolle hingegen nicht bestätigen. Lebermetastasen mit einem Durchmesser $\leq 3 \text{ cm}$ blieben dabei nicht länger lokal kontrolliert, als Leberfiliae der Vergleichsgruppe ($p=0,9$) (Scorsetti et al., 2013). Van der Pool et al. konnten ebenfalls in ihrer Studie keinen Einfluss der Metastasengröße auf die lokale Kontrollrate nachweisen (van der Pool et al., 2010).

Chang et al. berichteten über einen nicht signifikanten Einfluss des GTV auf das Gesamtüberleben ihres Patientenguts, ohne dabei Volumina oder Überlebensraten zu nennen ($p=0,085$). Es zeigte sich ein Trend für einen Einfluss des medianen Metastasenvolumens auf die lokale Kontrolle ($p=0,08$). Nach 1 bzw. 2 Jahren blieben bei ihnen 67 bzw. 55% aller bestrahlter Lebermetastasen lokal kontrolliert (Chang et al., 2011). Die Arbeitsgruppen von Dewas, Lanciano und Stintzing führten die HFSRT sowohl an primären als auch an sekundären Lebermalignomen durch. Aufgrund dessen sind ihre Ergebnisse nicht direkt mit denen der vorliegenden Arbeit oder der anderen Studiengruppen vergleichbar, da hier ausschließlich sekundäre Lebermalignome bestrahlt wurden. Bei Dewas et al. erreichten Tumore mit einem $GTV < 100 \text{ cm}^3$ nach 1 bzw. 2 Jahren eine lokale Kontrollrate von 84,4 bzw. 76,8% und blieben damit nicht signifikant länger kontrolliert, als die Tumore mit einem $GTV > 100 \text{ cm}^3$. Diese waren nach 1 bzw. 2 Jahren zu 81,8 bzw. 62,3% lokal kontrolliert ($p=0,063$) (Dewas et al., 2012). Stintzing et al. untersuchten, ob Tumore mit einem $GTV > 15 \text{ cm}^3$ eher lokal rezidierten, als Tumore mit einem kleineren GTV und konnten keinen signifikanten Unterschied feststellen ($p=0,96$) (Stintzing et al., 2010b). Die Studiengruppe von Lanciano überprüfte lediglich den Einfluss des klinischen Zielvolumens auf das Gesamtüberleben ihrer Patienten. Patienten mit einem $CTV \leq 46,9 \text{ cm}^3$ erreichten ein 1- und 2-Jahresüberleben von 86 und 35%. Die 1- und 2-Jahresüberlebensraten bei Patienten mit einem $CTV > 46,9 \text{ cm}^3$ lagen hingegen bei 60 und 26% ($p=0,09$) (Lanciano et al., 2012).

5.4.4 Dosis

Die applizierte Strahlendosis hat in der hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie eine große Bedeutung. Dabei sollte das zu bestrahlende Tumolvolumen eine hohe Dosis erhalten und umliegendes, gesundes Gewebe mithilfe eines steilen Dosisgradienten möglichst geschont werden. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit sich eine mögliche Dosis-Wirkungsbeziehung auf die verschiedenen Endpunkte als Prognosefaktor auswirkte. Die Dosis- und Fraktionierungsschemata stellten sich im eigenen Patientenkollektiv sehr inhomogen dar. Die Bestrahlung der insgesamt 72 Lebermetastasen erfolgte in 2 bis 5 Fraktionen mit einer Gesamtdosis von 16 bis 45 Gy. Die applizierte, mediane Gesamtdosis belief sich auf 45 Gy (**vgl. Tabelle 4.7, Seite 36**). Um, trotz dieser Unterschiede, eine Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Patienten und auch den einzelnen Lebermetastasen in Bezug auf ihre erhaltene Strahlendosis herzustellen, wurde im ersten Schritt für jede Lebermetastase die biologisch effektive Dosis (BED) berechnet. Anschließend wurde die sogenannte minimale „Normalized Total Dose“ (NTD) im GTV und PTV ermittelt, die der BED mit einer Einzeldosis von 2 Gy entspricht (**vgl. Seite 29**). In Bezug auf das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs der vorliegenden Arbeit wurde eine

Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen. Sowohl die mittlere, minimale NTD im GTV als auch im PTV beeinflussten das Gesamtüberleben nach HFSRT signifikant, die mediane, minimale NTD im PTV ($p=0,057$) hingegen nicht. Patienten, deren Lebermetastasen mit einer minimalen NTD im GTV $> 127,5$ Gy ($p=0,011$) und einer minimalen NTD im PTV $> 83,9$ Gy ($p=0,016$) bestrahlt wurden, überlebten deutlich länger, als die Patienten der Vergleichsgruppe. Für die weiteren Endpunkte lokalrezidivfreies Intervall, progressionsfreies Intervall und progressionsfreies Überleben konnte ein Zusammenhang in Form einer Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht festgestellt werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Patienten, die mit einer durchschnittlichen GTV-Dosis > 53 Gy bestrahlt wurden, signifikant länger überlebten ($p=0,018$). Das progressionsfreie Intervall ($p=0,295$) und das progressionsfreie Überleben ($p=0,156$) blieben jedoch unbeeinflusst. Die Arbeitsgruppe von Chang konnte in ihrer Studie eine Dosis-Wirkungs-Beziehung erkennen. Bei ihnen beeinflusste die applizierte Gesamtdosis ($p=0,0007$), die Einzeldosis pro Fraktion ($p=0,0019$) und die BED ($p=0,00001$) die lokale Kontrolle der bestrahlten Lebermetastasen signifikant. Die lokale Kontrolle betrug für Lebermetastasen, die mit einer Gesamtdosis ≥ 42 Gy bestrahlt wurden, nach 1 Jahr 84% und nach 2 Jahren 66%. Lebermetastasen, die hingegen eine Gesamtdosis < 42 Gy erhielten, blieben nach 1 bzw. 2 Jahren zu 48 bzw. 43% lokal kontrolliert. Die 1- bzw. 2-Jahreskontrollrate für Lebermetastasen, die mit einer BED ≥ 79 Gy bestrahlt wurden, lag bei 86 bzw. 71%. Die Lebermetastasen der Vergleichsgruppe blieben nach 1 bzw. 2 Jahren zu 42 bzw. 31 % lokal kontrolliert. In Bezug auf das Gesamtüberleben ihrer Patienten konnte keine Dosis-Wirkungs-Beziehung festgestellt werden (Gesamtdosis: $p=0,21$, Einzeldosis pro Fraktion: $p=0,12$, BED: $p=0,13$) (Chang et al., 2011). Lanciano et al. bestrahlten in ihrer Studie sowohl primäre als auch sekundäre Lebermalignome. Läsionen, die mit einer BED > 100 Gy behandelt wurden, wiesen eine 2-Jahreskontrollrate von 75% auf. Die 2-Jahreskontrollrate für die Läsionen der Vergleichsgruppe betrug 38% ($p=0,04$), womit auch in dieser Studie eine Dosis-Wirkungs-Beziehung beschrieben werden konnte. Die BED hatte jedoch keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben ihres Patientenkollektivs ($p=0,54$) (Lanciano et al., 2012). Die Arbeitsgruppe von Comito bestrahlte ausschließlich kolorektale Leber- und Lungenmetastasen mit einer Gesamtdosis von 45-75 Gy in 3-4 Fraktionen. Für die lokale Kontrolle ihrer behandelten Läsionen konnten sie eine Dosis-Wirkungs-Beziehung eruieren. Metastasen, die mit einer Gesamtdosis ≥ 60 Gy bestrahlt wurden, blieben nach 1,2 und 3 Jahren mit 97%, 92% und 83% signifikant länger lokal kontrolliert, als die Metastasen der Vergleichsgruppe mit einer 1-, 2- und 3-Jahreskontrollrate von 85%, 70% und 70% ($p<0,04$). Das progressionsfreie Überleben ($p<0,56$) und das Gesamtüberleben ihres Patientenkollektivs wurde durch die applizierte Strahlendosis nicht beeinflusst (Comito et al., 2014). Die Arbeitsgruppe von Rule beschrieb in ihrer Studie eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung. Sie behandelte die Lebermetastasen ihrer Patienten

anhand unterschiedlicher Dosis- und Fraktionierungsschemata. Die Leberfiliae wurden entweder mit einer Gesamtdosis von 60 Gy in 5 Fraktionen, 50 Gy in 5 Fraktionen oder 30 Gy in 3 Fraktionen bestrahlt. Die lokale Kontrollrate für die Lebermetastasen der 60 Gy-Gruppe betrug 100 bzw. 100% nach 1 bzw. 2 Jahren, für die 50 Gy-Gruppe 100 bzw. 89% und für die 30 Gy-Gruppe 56 bzw. 56%. Der Unterschied zwischen der 60 Gy- und 30 Gy-Gruppe war signifikant ($p=0,009$). Die anderen Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der lokalen Kontrolle jedoch nicht (60 Gy vs. 50 Gy: $p=0,56$ und 50 Gy vs. 30 Gy: $p=0,091$) (Rule et al., 2011). McCammon et al. behandelten in ihrer Studie Patienten mit Leber- und Lungenmetastasen und konnten zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der applizierten Gesamtdosis und der lokalen Kontrolle der Metastasen besteht. Die 1- und 3-Jahreskontrollraten für Lebermetastasen, die mit einer Gesamtdosis von 54-60 Gy bestrahlt wurden, belief sich auf 100 und 89,3%, für Lebermetastasen mit einer Gesamtdosis von 36,1-53,9 Gy auf 89 und 59% und für Lebermetastasen mit einer Gesamtdosis unter 36,1 Gy auf 40,5 und 8,1%. Die Unterschiede in den lokalen Kontrollraten zwischen 54-60 Gy und 36,1-53,9 Gy bzw. zwischen 54-60 Gy und $< 36,1$ Gy waren dabei signifikant ($p=0,0098$ bzw. $p<0,001$) (McCammon et al., 2009). Die Arbeitsgruppen von Dewas, Herfarth und Lee konnten ebenfalls eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung in Bezug auf die lokale Kontrolle der bestrahlten Läsionen berichten. Dewas et al. bestrahlten sowohl primäre als auch sekundäre Lebermalignome. Die lokale Kontrollrate für die Läsionen mit einer erhaltenen Gesamtdosis < 45 Gy betrug nach 1 bzw. 2 Jahren 72 bzw. 66,5%. Läsionen, die mit einer Gesamtdosis von 45 Gy bestrahlt wurden, erreichten eine 1- bzw. 2-Jahreskontrollrate von 92,3 bzw. 79,1% ($p=0,019$) (Dewas et al., 2012). Herfarth et al. behandelten sowohl Patienten mit Lebermetastasen als auch Patienten mit Leber-eigenen Primärtumoren. Sie konnten eine signifikant bessere lokale Kontrollrate für behandelte Läsionen mit einer Gesamtdosis zwischen 20-26 Gy, im Vergleich zu den behandelten Läsionen mit einer Gesamtdosis zwischen 14-20 Gy, erreichen ($p<0,001$) (Herfarth et al., 2001). Lee et al. verabreichten Strahlendosen von 27,7-60 Gy und berichteten über eine höhere lokale Kontrollrate von Lebermetastasen bei einer höher applizierten Gesamtdosis ($p=0,01$). Eine geringere Strahlendosis ging weiterhin mit einem schlechteren Gesamtüberleben einher (Lee et al., 2009). Die Arbeitsgruppen von Wulf, Vautravers-Dewas und Yuan hingegen konnten einen signifikanten Dosis-Wirkungs-Zusammenhang nicht bestätigen. Wulf et al., die Lebermetastasen und primäre Lebertumore bestrahlten, verwendeten ein „high“-Dosis-Schema mit $3 \times 12-12,5$ Gy bzw. 1×26 Gy und ein „low“-Dosis-Schema mit 3×10 Gy. Bezüglich der lokalen Kontrolle konnten sie keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Dosisschemata feststellen ($p=0,077$). Die lokalen Kontrollraten der behandelten Lebermetastasen der „high“-Dosis-Gruppe nach 1 bzw. 2 Jahren war jedoch mit 100 bzw. 82% besser, als diejenigen der „low“-Dosis-Gruppe mit 86 bzw. 58% (Wulf et al., 2006a).

Vautravers-Dewas et al. bestrahlten die Läsionen ihrer Patienten sowohl mit einer Gesamtdosis von 40 Gy als auch 45 Gy und untersuchten den Unterschied beider Gesamtdosen im Hinblick auf die lokale Kontrolle. Die 1-Jahreskontrollrate beim 40 Gy-Schema lag bei 86% und beim 45 Gy-Schema bei 100%. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,12$) (Vautravers-Dewas et al., 2011). Yuan et al. berichteten in ihrer Studie zwar über eine bessere lokale Kontrollrate für Lebermetastasen mit einer applizierten BED > 100 Gy, der Einfluss war jedoch nicht signifikant ($p=0,11$) (Yuan et al., 2014). Die Literaturrecherche zeigte, dass eine mögliche Dosis-Wirkungs-Beziehung auf die verschiedenen Endpunkte bei der hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie von Lebermetastasen von den unterschiedlichen Arbeitsgruppen kontrovers diskutiert wird. Der Grund für die Beeinflussung des Gesamtüberlebens des Patientenkollektivs der vorliegenden Arbeit durch die applizierte Dosis könnte in der Behandlungsintention liegen. Dabei wurden unter Umständen Patienten mit einer palliativen Behandlungsintention mit einer geringeren Strahlendosis bestrahlt. In Bezug auf die lokale Kontrolle der bestrahlten Lebermetastasen konnte ein positiver Dosis-Wirkungs-Zusammenhang nicht beobachtet werden. Von den insgesamt zehn diagnostizierten Lokalrezidiven wurden sechs Lebermetastasen mit 3x15 Gy (BED 112,5 Gy) und vier Lebermetastasen mit 4x7 Gy (BED 47,6 Gy) bestrahlt (**vgl. Tabelle 4.8, Seite 37**). Um den tatsächlichen Einfluss der Strahlendosis, vor allem im Hinblick auf die lokale Kontrollrate, zu eruieren, sind weitere Studien mit durchaus höheren Strahlendosen für die HFSRT von Lebermetastasen notwendig. So konnten die Arbeitsgruppen von Comito mit einer applizierten Gesamtdosis von 75 Gy in 3 Fraktionen (Comito et al., 2014), Liu mit einer applizierten Gesamtdosis von 24-60 Gy in 1-5 Fraktionen (Liu et al., 2013) oder auch Scorsetti mit einer applizierten Gesamtdosis von 75 Gy in 3 Fraktionen (Scorsetti et al., 2013) zeigen, dass durchaus höhere Strahlendosen nebenwirkungsarm vertragen und lokale Kontrollraten > 90% erreicht werden können.

5.4.5 Lokale Kontrolle

Die lokale Kontrolle der bestrahlten Lebermetastasen spiegelt die Effektivität und den Erfolg der hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie wider. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwiefern sich die lokale Kontrolle auf die anderen Studienendpunkte auswirkte. Nach univariater Kaplan-Meier-Testung konnte kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,306$), das progressionsfreie Intervall ($p=0,887$) oder das progressionsfreie Überleben ($p=0,783$) beobachtet werden. Mit der Annahme, dass bei einer kurativen Behandlungsintention eine höhere lokale Kontrollrate auch das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Intervall und das progressionsfreie Überleben positiv beeinflusst, wurden bei einer erneuten Testung der Abhängigkeit der verschiedenen Endpunkte von der lokalen Kontrolle der bestrahlten Lebermetastasen nur diejenigen Patienten berücksichtigt,

die zum Bestrahlungszeitpunkt keine weiteren, extrahepatischen Tumormanifestationen aufwiesen und somit in echter kurativer Absicht bestrahlt wurden. Auch bei alleiniger, kurativer Behandlungsintention konnte kein signifikanter Einfluss der lokalen Kontrolle auf das Gesamtüberleben ($p=0,417$), das progressionsfreie Intervall ($p=0,778$) oder das progressionsfreie Überleben ($p=0,793$) festgestellt werden. Die 2-Jahresüberlebensrate für Patienten mit einem Lokalrezidiv unseres Kollektivs betrug 100%.

Patienten ohne Lokalrezidiv hingegen wiesen eine 2-Jahresüberlebensrate von 50,8% nach HFSRT auf (**vgl. Tabelle 4.24, Seite 54**). Aufgrund der Heterogenität des Patientenguts mit Histologien unterschiedlicher Prognose, ist es bei der vorliegenden Fallzahl nicht möglich, den tatsächlichen Einfluss der lokalen Kontrolle auf das Gesamtüberleben herauszuarbeiten. Die Studiengruppe von Chang berichtete über einen Trend, dass die lokale Kontrolle der Lebermetastasen das Gesamtüberleben ihres Patientenkollektivs beeinflussen kann, wobei aufgrund der Patientenzahl eine statistische Signifikanz nicht gegeben war ($p=0,09$) (Chang et al., 2011). Aufgrund der erzielten Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit scheint das relativ kurze progressionsfreie Intervall nach HFSRT für die Prognose der Patienten viel entscheidender zu sein. Da die lokale Kontrolle der bestrahlten Lebermetastasen das Gesamtüberleben nicht beeinflusste, muss die HFSRT hierbei als palliative Therapieoption angesehen werden. Dennoch konnten durchaus Langzeitüberlebende mit langen lokalrezidivfreien Intervallen beobachtet werden. Für die Evaluation weiterer, prognostisch wichtiger Einflussfaktoren auf die untersuchten Endpunkte sind größere, prospektive und randomisierte Studien erforderlich.

5.4.6 Weitere Einflussfaktoren

Die möglichen Prognosefaktoren Alter, Geschlecht und Anzahl der bestrahlten Lebermetastasen pro Patient hatten in der vorliegenden Arbeit keinen Einfluss auf die untersuchten Endpunkte. Die bestrahlten Lebermetastasen von Patienten, die vor HFSRT einen Karnofsky-Index $\geq 90\%$ präsentierten, zeigten eine bessere lokale Kontrolle, als die Lebermetastasen der Vergleichsgruppe ($p=0,022$) (**vgl. Tabelle 4.11, Seite 40**). Da ein sinnvoller Zusammenhang zwischen Karnofsky-Index und lokaler Kontrolle nicht zweifelsfrei herstellbar ist, muss in diesem Fall von einem zufälligen Ergebnis ausgegangen werden. Ob die Patienten vor HFSRT eine Vortherapie erhielten, spielte für die lokale Kontrolle ($p=0,801$) und das Gesamtüberleben ($p=0,296$) keine Rolle. Für das progressionsfreie Intervall ($p=0,058$) bzw. Überleben ($p=0,058$) konnte ein möglicher Zusammenhang festgestellt werden. Patienten, die aufgrund einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung im Vorfeld ihres Krankheitsverlaufs beispielsweise eine systemische Chemotherapie erhielten, schienen dadurch in Bezug auf einen möglichen Krankheitsprogress eine schlechtere Prognose zu haben. Im Studienvergleich wurden auch diese Einflussfaktoren überprüft. Das Alter der

Patienten zu Therapiebeginn in Hinblick auf das Gesamtüberleben stellte auch in den Studien der Arbeitsgruppen von Chang ($p=0,42$) (Chang et al., 2011) und Yuan ($p=0,68$) (Yuan et al., 2014) keinen Prognosefaktor dar. Chang et al., Yuan et al. und Comito et al. konnten ebenfalls keinen Einfluss der Anzahl der bestrahlten Läsionen auf das Gesamtüberleben beobachten (Chang et al., 2011, Yuan et al., 2014, Comito et al., 2014). Inwiefern eine vorangehende systemische Vortherapie das Outcome der Patienten nach HFSRT verbessert, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die Ergebnisse der Studiengruppe von Vautravers-Dewas zeigen einen Trend zu einer besseren lokalen Kontrolle der zuvor mittels Chemotherapie behandelten Lebermetastasen ($p=0,09$) (Vautravers-Dewas et al., 2011). Eine systemische Vortherapie in der Studie von Yuan et al. wirkte sich positiv auf die lokale Kontrollrate aus ($p=0,049$) (Yuan et al., 2014). Herfarth und Debus hingegen beschrieben eine signifikant schlechtere lokale Kontrollrate bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die vor HFSRT mit Oxaliplatin und/oder CPT 11 behandelt wurden ($p<0,01$) (Herfarth and Debus, 2005). Weitere Studien sind jedoch notwendig, um eine Strahlenresistenzbildung der Lebermetastasen infolge einer vorangehenden systemischen Chemotherapie zweifelsfrei nachzuweisen. In der vorliegenden Arbeit konnte eine Vortherapie (systemisch, lokal oder Kombination aus beiden) der zu bestrahlenden Lebermetastase(n) als möglicher Einflussfaktor für das progressionsfreie Intervall beobachtet werden. Patienten ohne Vortherapie hatten ein medianes, progressionsfreies Intervall von 17 Monaten. Patienten mit Vortherapie blieben 7 Monate im Median progressionsfrei. Die progressionsfreie Rate nach zwei Jahren lag bei 17% (ohne Vortherapie) bzw. 0% (mit Vortherapie). Das Ergebnis war jedoch nicht signifikant ($p=0,058$).

5.5 Nebenwirkungen der HFSRT von Lebermetastasen

5.5.1 Akute Nebenwirkungen

Die Dokumentation von Nebenwirkungen spielt eine wichtige Rolle. Sie beeinflussen unter Umständen nicht nur den Therapieverlauf mit möglichen Therapieunterbrechungen sondern auch die Lebensqualität des Patienten in einem hohen Maße. Häufige, akute Nebenwirkungen der hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie von Lebermetastasen betreffen vor allem den gastrointestinalen Trakt. Zu diesen zählen typischerweise Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Obstipation oder Meteorismus. Eine strahleninduzierte Ösophagitis oder Gastritis kann ebenfalls auftreten. Weitere mögliche Nebenwirkungen können eine transiente Leberfunktionsminderung mit resultierender Veränderung der Leberserumparameter, Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit oder auch Fieber sein. Schmerzen und Hautveränderungen im Bestrahlungsgebiet oder eine radiogene Pneumonitis bzw. Cholezystitis sind auch denkbar.

Tabelle 5.2 zeigt die Häufigkeitsverteilung aufgetretener, akuter Nebenwirkungen nach HFSRT im Studienvergleich.

Tabelle 5.2: Akute Nebenwirkungen im Studienvergleich

Autor	Jahr	medianer Follow-up (Monate)	Einteilung Nebenwirkungen	RILD	Grad der akuten Nebenwirkungen				
					1	2	3	4	5
Andratschke et al.	2015	15	CTCAE v3.0	k.A.*	89,6%		0	0	0
Scorsetti et al.	2015	24	CTCAE v3.0	0	k.A.	78%	0	0	0
Yuan et al.	2014	20,5	CTCAE v4.0	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Comito et al.	2014	24	k.A.	0	k.A.	70%	0%	0%	0%
Fraczek et al.	2014	10,8	k.A.	k.A.	8%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Aitken et al.	2014	15	CTCAE v4.0	k.A.	70%	k.A.	3%	k.A.	k.A.
Scorsetti et al.	2013	12	CTCAE v3.0	0	65%	26%	0%	0%	0%
Kress et al.	2012	21	CTCAE v4.0	k.A.	46%		9%	0%	0%
Lanciano et al.	2012	22	RTOG	k.A.	0%	0%	0%	0%	0%
Fumagalli et al.	2012	17	CTCAE v4.0	k.A.	54%		2%	0%	k.A.
Boda-Heggemann et al.	2012	12	CTC LENT-SOMA	k.A.	84%		0%	0%	0%
Vautravers-Dewas et al.	2011	14,3	CTCAE v3.0	0	45%		2%	0%	k.A.
Rule et al.	2011	20	CTCAE v3.0	k.A.	k.A.	k.A.	0%	0%	0%
van der Pool et al.	2010	26	CTCAE v3.0	k.A.	90%		10%	0%	0%
Goodman et al.	2010	17	CTCAE v3.0	k.A.	38%		k.A.	k.A.	k.A.
Stintzing et al.	2010	21,3	CTCAE	k.A.	36%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Rusthoven et al.	2009	16	CTCAE v3.0	0	k.A.	k.A.	k.A.	0%	0%
Ambrosino et al.	2009	13	k.A.	k.A.	0%	0%	0%	0%	0%
Katz et al.	2007	14,5	CTCAE v3.0	k.A.	28%		0%	0%	0%
Kavanagh et al.	2006	19	CTCAE v3.0	0	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Wulf et al.	2006	15	RTOG/EORTC	k.A.	14%	13%	0%	0%	0%
Schefter et al.	2005	k.A.	k.A.	k.A.	28%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Herfarth et al.	2001	5,7	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Eigene Arbeit	2017	13	CTCAE v4.0 RTOG/EORTC	0	15%	0%	0%	0%	0%

* k.A.: Keine Angabe

14,6% der Patienten des Kollektivs der vorliegenden Arbeit entwickelten innerhalb von 90 Tagen nach HFSRT akute Nebenwirkungen. Die Beschwerden betrafen vor allem den gastrointestinalen Trakt (**vgl. Tabelle 4.26, Seite 58**). Der Schweregrad war jedoch gering (Grad 1), sodass es bei keinem dieser Patienten einer Therapieunterbrechung bedurfte. So waren die Nebenwirkungen entweder innerhalb weniger Tage selbstlimitierend oder konnten medikamentös behandelt werden (z.B. mit Dexamethason als Antiemetikum). Die aufgetretenen Nebenwirkungen in den bisher publizierten Arbeiten waren überwiegend 1. bis 2. Grades. Die Grade 3 bis 5 stellen die schwerwiegenderen Nebenwirkungen dar, die gegebenenfalls einen Therapieabbruch erforderlich machen. Nur selten kam es zu einer akuten Toxizität Grad 3 (van der Pool et al., 2010, Vautravers-Dewas et al., 2011, Kress et al., 2012, Fumagalli et al., 2012). Grad 4 oder 5 Nebenwirkungen wurden nicht beschrieben. In den gesichteten Studien, wie auch im eigenen Patientenkollektiv, konnte das Auftreten der

gefürchteten „Radiation Induced Liver Disease“ (RILD) nicht beobachtet werden. Lediglich die Arbeitsgruppe von Mendez Romero beschrieb die Entstehung einer nicht-klassischen RILD bei zwei Patienten innerhalb von drei Monaten nach HFSRT, die sich in einer Erhöhung der γ -Glutamyl-Transferase Grad 3, isoliert oder in Kombination mit einer Erhöhung der übrigen Leberserumparameter, äußerte (Mendez Romero et al., 2006).

5.5.2 Chronische Nebenwirkungen

Chronische Nebenwirkungen treten per definitionem ab dem 91. postinterventionellen Tag auf und sind Therapie-assoziiert oder halten mindestens bis zu diesem Tag an. **Tabelle 5.3** führt die Häufigkeitsverteilung aufgetretener, chronischer Nebenwirkungen im Studienvergleich auf. Die chronischen Nebenwirkungen betreffen vor allem den gastrointestinalen Trakt. Schmerzen und Hautreaktionen im Bestrahlungsgebiet treten gelegentlich ebenfalls auf. Die Arbeitsgruppen von Goodman, Lee und van der Pool beschrieben strahlenbedingte Rippenfrakturen im Verlauf ihrer Beobachtung (Lee et al., 2009, van der Pool et al., 2010, Goodman et al., 2010). Im Studienvergleich ist auffällig, dass auftretende, chronische Nebenwirkungen eher geringen Grades sind. Lediglich Lee et al. berichteten über chronische Nebenwirkungen 4. und 5. Grades. Ein Patient entwickelte sechs Monate nach der HFSRT eine duodenale Blutung Grad 4 und eine Dünndarmobstruktion Grad 5. Bei einem weiteren Patienten kam es zu einer Dünndarmobstruktion 4. Grades (Lee et al., 2009). Im gesamten Beobachtungszeitraum mit einem medianen Follow-up von 13 Monaten des vorliegenden Patientenkollektivs konnten keine chronischen Nebenwirkungen nach HFSRT festgestellt werden. In Zusammenschau der aufgetretenen akuten und chronischen Nebenwirkungen sowohl im eigenen Patientengut als auch in den gesichteten Studien der anderen Autoren kann die hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie von Lebermetastasen als ein risiko- und nebenwirkungsarmes Therapieverfahren angesehen werden. Selten wurden höhergradige Nebenwirkungen (Grad 3-5) beobachtet. Weitere Studien mit längeren Nachsorgezeiträumen sind jedoch notwendig, um genauere Aussagen und Schlussfolgerungen über das Nebenwirkungsprofil der HFSRT treffen zu können.

Tabelle 5.3: Chronische Nebenwirkungen im Studienvergleich

Autor	Jahr	medianer Follow-up (Monate)	Einteilung Nebenwirkungen	RILD	Grad der chronischen Nebenwirkungen				
					1	2	3	4	5
Andratschke et al.	2015	15	CTCAE v3.0 RTOG/EORTC	k.A.*	47,5%		k.A.	0	0
Scorsetti et al.	2015	24	CTCAE v3.0	0	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Yuan et al.	2014	20,5	CTCAE v4.0	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Comito et al.	2014	24	k.A.	0	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Fraczek et al.	2014	10,8	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Aitken et al.	2014	15	CTCAE v4.0	k.A.	0%	0%	0%	0%	0%
Scorsetti et al.	2013	12	CTCAE v3.0	0	k.A.	k.A.	2%	0%	0%
Kress et al.	2012	21	CTCAE v4.0	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Lanciano et al.	2012	22	RTOG	k.A.	k.A.	2%	2%	2%	k.A.
Fumagalli et al.	2012	17	CTCAE v4.0	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Boda-Heggemann et al.	2012	12	CTC/LENT-SOMA	k.A.	0%	0%	0%	0%	0%
Vautravers-Dewas et al.	2011	14,3	CTCAE v3.0	0	0%	0%	0%	0%	0%
Chang et al.	2011	14,4	k.A.	k.A.	k.A.	3%	6%	k.A.	k.A.
Rule et al.	2011	20	CTCAE v3.0	k.A.	k.A.	k.A.	0%	0%	0%
van der Pool et al.	2010	26	CTCAE v3.0	k.A.	k.A.	5%	k.A.	k.A.	k.A.
Goodman et al.	2010	17	CTCAE v3.0	k.A.	k.A.	16%	k.A.	k.A.	k.A.
Stintzing et al.	2010	21,3	CTCAE	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Rusthoven et al.	2009	16	CTCAE v3.0	0	k.A.	k.A.	2%	0%	0%
Ambrosino et al.	2009	13	k.A.	k.A.	0%	0%	0%	0%	0%
Katz et al.	2007	14,5	CTCAE v3.0	k.A.	k.A.	k.A.	0%	0%	0%
Kavanagh et al.	2006	19	CTCAE v3.0	0	k.A.	k.A.	3%	0%	k.A.
Wulf et al.	2006	15	RTOG/EORTC	k.A.	3%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schefter et al.	2005	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Herfarth et al.	2001	5,7	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Eigene Arbeit	2017	13	CTCAE v4.0 RTOG/EORTC	0	0%	0%	0%	0%	0%

* k.A.: Keine Angabe

5.6 Therapiealternativen in der Behandlung von Lebermetastasen im Studienvergleich

Die chirurgische Resektion von Lebermetastasen stellt den therapeutischen Goldstandard dar. Einer operativen Therapie können jedoch lediglich 10 bis 20% der Patienten zugeführt werden (Adam, 2003). Die Inoperabilität wird oft durch eine diffuse Lebermetastasierung, eine nicht resektable, extrahepatische Tumorerkrankung oder eine ungenügende Leberfunktion hervorgerufen (Neumann et al., 2010). Aus diesem Grund haben sich in der Vergangenheit verschiedene Therapiealternativen mit unterschiedlichen Anwendungsbeschränkungen und Nebenwirkungsprofilen etabliert, die unter Umständen weniger invasiv und besonders für diejenigen Lebermetastasen geeignet sind, die aufgrund einer anatomisch ungünstigen Lage (z.B. Gefäßnähe) nicht resektabel sind. **Tabelle 5.4** beinhaltet einen zusammenfassenden Vergleich der verschiedenen lokalablativen Verfahren und dem chirurgischen Goldstandard mit der hypofraktionierten, stereotaktischen

Strahlentherapie. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass ein direkter Vergleich aller aufgeführten Therapiemöglichkeiten in der Behandlung von Lebermetastasen aufgrund unterschiedlicher Selektionskriterien der Patientenkollektive, Behandlungsintentionen und Vor- und Folgetherapien nicht möglich ist. Dabei kommen die lokalablativen Verfahren vor allem dann zur Anwendung, wenn Patienten infolge ihrer Multimorbidität oder anderer Kontraindikationen primär inoperabel sind. Somit findet eine negative Selektion der Patienten statt, die das Outcome einer Alternativtherapie unter Umständen erheblich beeinflusst und die Patienten womöglich per se eine schlechtere Prognose aufweisen. Die chirurgische Resektion von Lebermetastasen erreicht in den gesichteten Studien sehr hohe 5-Jahresüberlebensraten von 32-74% (Gayowski et al., 1994, Hemming et al., 2000, Thelen et al., 2007, Mayo et al., 2010, Martel et al., 2015) und teilweise 10-Jahresüberlebensraten von 23-51% (Thelen et al., 2007, Mayo et al., 2010), die in den hinzugezogenen Studien der Therapiealternativen in keinem Fall erzielt wurden. Diese Tatsache stützt einerseits die Annahme, dass Patienten mit operablen Lebermetastasen über die besten Langzeitprognosen verfügen. Andererseits darf die Patientenselektion nicht unterschätzt werden, da Operabilität per se eine günstige Prognose darstellt. Da randomisierte Arbeiten auch zur Chirurgie fehlen, kann hier eine abschließende Bewertung nicht abgegeben werden. Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens nach HFSRT anhand der Ergebnisse des eigenen Patientenkollektivs und der gewählten Studien in der vorliegenden **Tabelle 5.4** konnte bei einem medianen Überleben von 16-37,5 Monaten eine 1- bzw. 3-Jahresüberlebensrate von 68,6-100% bzw. 22-44% erzielt werden (Wulf et al., 2006a, van der Pool et al., 2010, Comito et al., 2014, Yuan et al., 2014). Die RFA erreichte eine 1- bzw. 5-Jahresüberlebensrate von 79-92,2% bzw. 22-48,2% (Aloia et al., 2006, Veltri et al., 2008, Hur et al., 2009, Lee et al., 2015). Das 1- bzw. 3-Jahresüberleben lag bei der Transarteriellen Chemoembolisation (TACE) und der Transarteriellen Chemotherapie (TAC) mit einer medianen Überlebenszeit der Patienten von 5,4-25 Monaten bei 36-69% bzw. 4-33%. (Vogl et al., 2010, Aliberti et al., 2011, Albert et al., 2011, Vogl et al., 2014, Stutz et al., 2015). Bei einem medianen Überleben von 26-28 Monaten erreichte die Kryotherapie ein 1- bzw. 5-Jahresüberleben von 73-86,1% bzw. 13,4-15% (Seifert and Morris, 1998, Adam et al., 2002, Yan et al., 2003, Joosten et al., 2005, Bageacu et al., 2007). Die Laserinduzierte Thermoablation (LITT) erzielte bei einem Median von 22-35,4 Monaten eine 1- und 5-Jahresüberlebensrate von 85-95% und 6,7-38% (Mack et al., 2004, Christophi et al., 2004, Pacella et al., 2006). Bei der selektiven, internen Radiotherapie (SIRT)/ Radioembolisation lag das mediane Überleben bei 8,3-12,6 Monaten und die 1- bzw. 3-Jahresüberlebensrate bei 42-48% bzw. 20% (Stubbs et al., 2006, van Hazel et al., 2009, Cosimelli et al., 2010, Chua et al., 2011, Seidensticker et al., 2012). Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist die HFSRT somit den konkurrierenden Alternativtherapien zumindest gleichwertig.

Tabelle 5.4: Studienergebnisse der HFSRT im Vergleich mit der chirurgischen Resektion und weiteren lokaltherapeutischen Verfahren in der Behandlung von Lebermetastasen

Autoren	Jahr	Anzahl Pat.	Follow-up Monate (Median)	Gesamtüberleben					Lokale Kontrolle
				Median (Monate)	1 Jahr (%)	3 Jahre (%)	5 Jahre (%)	10 Jahre (%)	
Chirurgie (Goldstandard)									
Martel et al.	2015	52 ⁶	54,7	-	-	-	58	-	-
Mayo et al. ¹	2010	339 ⁶	43,3	125,1	92	-	74	51	-
Thelen et al. ²	2007	811	26,5	-	89	55	38	23	-
Hemming et al.	2000	37	22	56	85	55	45	-	-
Gayowski et al. ²	1994	204	69	33	91	43	32	-	-
Radiofrequenzablation (RFA)									
Lee et al. ²	2015	51	45	-	92,2	62,4	48,2	-	-
Liu et al. ³	2014	56	1-93	-	80,9	60	50	-	Tumorkontrollrate: 85,3-90,9% ⁸
Hur et al. ²	2009	25	42	-	-	60	25,5	-	Patientenkontrollrate: 72%
Veltri et al. ²	2008	122	18,8	31,5	79	38	22	-	Tumorkontrollrate: 73,3%
Aloia et al. ²	2006	30	31,3	-	-	57	27	-	Patientenkontrollrate: 63%
Transarterielle Chemoembolisation (TACE)/ Transarterielle Chemotherapie (TAC)									
Stutz et al. ²	2015	27	-	5,4	-	-	-	-	-
Vogl et al.	2014	110	-	9	kumulatives Überleben: 31,4 Monate				Patientenkontrollrate: 77%
Albert et al. ²	2011	121	-	9	36	4	0	-	Patientenkontrollrate: 43%
Aliberti et al. ²	2011	82	29	25	-	-	-	-	Responderate: 78%
Vogl et al. ⁴	2010	208	-	18,5	69	33	-	-	Tumorkontrollrate: 63,5%
Kryotherapie									
Bageacu et al. ²	2007	53	24,8	-	86,1	33,8	4 Jahre: 27%	-	Patientenkontrollrate: 69,8%
Joosten et al. ²	2005	30	26	-	76	2 Jahre: 61%	-	-	Tumorkontrollrate: 91%
Yan et al. ²	2003	172	23	28	85	36	15	-	-
Adam et al. ³	2002	31	21,2 ⁷	-	73	-	-	-	Tumorkontrollrate: 47%
Seifert et al. ²	1998	116	20,5	26	82,4	32,3	13,4	-	-
Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)									
Pacella et al. ²	2006	44	-	22	95	-	-	-	Tumorkontrollrate: 76%
Mensel et al. ³	2005	23	20	-	90	60	4 Jahre: 40%	-	Tumorkontrollrate: 78,3%
Christophi et al. ²	2004	80	35	35,4	-	48,3	6,7	-	-
Mack et al. ⁴	2004	232	-	50,4 ⁷	85	51	38	-	Tumorkontrollrate nach 6 Monaten: 95,7-97,7% ⁹
Vogl et al. ³	2001	600	-	47	-	-	-	-	Tumorkontrollrate: 97,8%
Selektive, interne Radiotherapie (SIRT)/ Radioembolisation									
Seidensticker et al. ²	2012	29 ⁶	-	8,3	-	-	-	-	Patientenkontrollrate: 62,1%
Chua et al. ²	2011	140 ⁶	9	9	42	20	-	-	Patientenkontrollrate: 63%
Cosimelli et al. ²	2010	50	11	12,6	50,4	2 Jahre: 19,6%	-	-	Patientenkontrollrate: 56%
van Hazel et al. ^{2,5}	2009	25	-	12,2	-	-	-	-	Patientenkontrollrate: 87%
Stubbs et al. ²	2006	100	11	11	48	2 Jahre: 18%	-	-	-
Hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie (HFSRT)									
Comito et al. ²	2014	42	24	-	78	44	-	-	2 Jahre: 90%
Yuan et al.	2014	49	20,5	37,5	68,6	2 Jahre: 55,9	-	-	2 Jahre: 89,7%
van der Pool et al. ²	2010	20	26	34	100	2 Jahre: 83	-	-	2 Jahre: 74%
Wulf et al.	2006	39	15	16	72	22	-	-	2 Jahre: 66%
Vorliegende Arbeit	2017	41	13	25	69,8	2,5 Jahre: 40,5%	-	-	2 Jahre: 71,6% Tumorkontrollrate: 86,1% Patientenkontrollrate: 92,7%

Anmerkungen:

- 1 In dieser Studie wurden nur Lebermetastasen neuroendokriner Primärtumoren behandelt.
- 2 In dieser Studie wurden nur Lebermetastasen kolorektaler Primärtumoren behandelt.
- 3 In dieser Studie wurden sowohl primäre als auch sekundäre Lebermalignome behandelt.
- 4 In dieser Studie wurden nur Lebermetastasen eines Mamma-Karzinoms behandelt.
- 5 In dieser Studie erfolgte die selektive, interne Radiotherapie in Kombination mit Chemotherapie.
- 6 Multi-Center-Studie
- 7 Durchschnitt
- 8 Das Ergebnis war abhängig davon, ob primäre oder sekundäre Lebertumoren behandelt wurden.
- 9 Das Ergebnis war vom Tumordurchmesser abhängig.

Ein Vergleich der erzielten lokalen Kontrollraten unter den lokalthérapeutischen Behandlungsoptionen ist problematisch. In den gesichteten Studien wurden zur Beschreibung der lokalen Kontrolle vor allem numerische Patienten- bzw. Tumorkontrollraten verwendet. Bei der Transarteriellen Chemoembolisation (TACE) und Transarteriellen Chemotherapie (TAC) blieben 43-77% der Patienten lokalrezidivfrei (Albert et al., 2011, Vogl et al., 2014). Eine numerische Tumorkontrollrate von 63,5% wurde erreicht (Vogl et al., 2010). Für die Kryotherapie betrug die numerische Tumor- bzw. Patientenkontrollrate 91% bzw. 69,8% (Joosten et al., 2005, Bageacu et al., 2007). Bei der Laserinduzierten Thermotheapie (LITT) erreichten Mack et al. eine Tumorkontrollrate nach 6 Monaten von 95,7-97,7% (Mack et al., 2004) und Pacella et al. eine Tumorkontrollrate von 76% (Pacella et al., 2006). Bei der selektiven, internen Radiotherapie (SIRT)/Radioembolisation betrug die Patientenkontrollrate 56-87% (Stubbs et al., 2006, van Hazel et al., 2009, Cosimelli et al., 2010, Chua et al., 2011, Seidensticker et al., 2012). Bei der RFA sind numerische Tumorkontrollraten von 73,3-90,9% (Veltri et al., 2008, Liu et al., 2014) und Patientenkontrollraten von 63-72% (Aloia et al., 2006, Hur et al., 2009) beschrieben. Insgesamt stellt die HFSRT im Vergleich zu den weiteren lokalthérapeutischen Verfahren eine mindestens gleichwertige Behandlungsalternative dar, die nicht nur schmerzfrei und nichtinvasiv durchgeführt wird, sondern zugleich auch eine geringe Morbidität aufweist. Da die stereotaktische Strahlentherapie sogar bei zentralem Tumorsitz ohne Gefahr der Gefäßverletzung oder Tumorzellverschleppung durch invasives Vorgehen Anwendung findet, ist sie den konkurrierenden Therapieverfahren deutlich überlegen. Weiterhin bietet die HFSRT die Möglichkeit der ambulanten Durchführung, wodurch die Lebensqualität der Patienten zusätzlich gesteigert wird.

6 Ausblick

Die stereotaktische Strahlentherapie von Lebermetastasen hat sich als effektive Therapiealternative mit diversen Vorteilen vor allem bei Inoperabilität bewiesen. Im Vergleich zu den bereits etablierten, konkurrierenden lokaltherapeutischen Alternativen (z.B. RFA, TACE) konnte gezeigt werden, dass die SBRT eine ambulant durchführbare, risiko- und nebenwirkungsarme, sichere und nicht-invasive Behandlungsart darstellt, die hohe lokale Kontrollraten erreicht. Weitere prospektive und randomisierte Studien, die klare und einheitliche Patientenselektionskriterien definieren und vor allem längere Nachbeobachtungszeiträume gewährleisten, um das Auftreten möglicher chronischer Nebenwirkungen zu registrieren, sind für die Einordnung des Stellenwertes der SBRT als lokalablativ Alternative notwendig. Weiterhin sollten Studien durchgeführt werden, in denen sowohl die Effektivität der SBRT direkt einer anderen Lokaltherapie gegenübergestellt wird als auch die beiden stereotaktischen Therapiekonzepte SRS und HFSRT in der Behandlung von Lebermetastasen miteinander verglichen werden. Dass die stereotaktische Radiochirurgie von Lebermetastasen sehr effektiv sein kann, zeigten bereits die Arbeitsgruppen von Stintzing oder auch Herfarth (**vgl. Tabelle 5.1, Seite 60**) (Herfarth et al., 2001, Stintzing et al., 2010a, Stintzing et al., 2010b). Stintzing et al. stellten in einer prospektiven Studie die beiden Therapiekonzepte RFA und SBRT von kolorektalen Lebermetastasen gegenüber. Dabei zeigten sie, dass mittels SBRT behandelte Lebermetastasen eine höhere 1- bzw. 2-Jahreskontrollrate mit 85 bzw. 80% aufwiesen, als die Lebermetastasen nach RFA (65 bzw. 61%) (Stintzing et al., 2013). Die Arbeitsgruppe von Pollom verglich bereits die stereotaktische Radiochirurgie mit der hypofraktionierten, stereotaktischen Radiotherapie in der Behandlung des nicht-resektablen Pankreas-Karzinoms und konnte zeigen, dass sich die beiden Therapiekonzepte zwar hinsichtlich der kumulativen Inzidenzrate von Lokalrezidiven und der Überlebensraten nicht unterschieden, jedoch mittels HFSRT behandelte Patienten weniger Nebenwirkungen präsentierten (Pollom et al., 2014). Ein ähnliches Ergebnis berichteten Eaton et al., die die SRS und die HFSRT als adjuvante Therapie nach Resektion zerebraler Metastasen gegenüberstellten. Auch in dieser Studie konnte kein Unterschied in Bezug auf die lokalen Kontrollraten ermittelt werden. Patienten in der HFSRT-Gruppe zeigten auch hier eine geringere Nebenwirkungsrate, als die Patienten der Vergleichsgruppe (Eaton et al., 2015). Es wären jedoch auch Studien denkbar, in denen die SBRT in der Behandlung von Lebermetastasen mit einer weiteren Lokaltherapie (z.B. TACE) oder mit einer systemischen Chemotherapie kombiniert wird. Hirono et al. zeigten in ihrer Studie, dass die SRS nach Methotrexat-Therapie in der Behandlung des primären ZNS-Lymphoms eine bessere lokale Kontrolle bietet, als die Methotrexat-Monotherapie (Hirono et al., 2015). Das kombinierte Behandlungskonzept eines

Chemotherapeutikums mit der SBRT als neoadjuvante Therapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreas-Karzinom konnte die Arbeitsgruppe von Mellon als durchführbar, sicher und effektiv registrieren (Mellon et al., 2015). Zhong et al. kombinierten in ihrer Studie die SBRT mit der TACE beim großen und nicht-resektablen hepatozellulären Karzinom und beschrieben die Kombination als sicher und effektiv, ohne das Auftreten größerer Nebenwirkungen (Zhong et al., 2014).

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 41 Patienten mit insgesamt 72 Lebermetastasen mittels hypofraktionierter, stereotaktischer Strahlentherapie durch den CyberKnife-Linearbeschleuniger therapiert. Eine spezielle Patientenselektion fand im Vorfeld nicht statt. So wurden Patienten unabhängig von ihrem Geschlecht, dem Primarius, der Behandlungsintention (kurativ vs. palliativ), der Anzahl der zu bestrahlenden Lebermetastasen oder der Metastasengröße bestrahlt. Es wurde jedoch, analog zur aktuellen Studienlage, darauf geachtet, dass mindestens 700 cm³ bzw. 30% gesunden Lebergewebes eine Dosis von weniger als 15 Gy erhalten, um der gefürchteten Komplikation einer „Radiation Induced Liver Disease“ (RILD) vorzubeugen. Die erzielten Überlebensraten, Wahrscheinlichkeitsraten für das progressionsfreie Intervall bzw. Überleben und Nebenwirkungshäufigkeiten des vorliegenden Patientenkollektivs sind mit denen der gesichteten Literatur vergleichbar. Im gesamten Beobachtungszeitraum der vorliegenden Arbeit konnten insgesamt zehn Lokalrezidive bei drei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen bereits innerhalb des ersten Jahres nach jeweiliger Strahlentherapie diagnostiziert werden. Dies erklärt die 1- und 2-Jahreskontrollrate von lediglich 71,6% nach Kaplan-Meier. Die lokale Kontrolle der bestrahlten Lebermetastasen beeinflusste das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Intervall bzw. Überleben des Patientenkollektivs nicht. Vielmehr stellte sich in der vorliegenden Arbeit heraus, dass der extrahepatische Tumorprogress prognostisch entscheidender zu sein scheint. Dennoch gab es durchaus Langezeitüberlebende, die eine lokale Kontrolle ihrer Lebermetastase(n) aufwiesen.

Folgende Einflussfaktoren stellten sich nach univariater Kaplan-Meier-Testung als prognostisch günstig für die untersuchten Endpunkte heraus: primäre Tumorentität, extrahepatischer Status zu Therapiebeginn, Metastasenvolumen, applizierte Strahlendosis, Karnofsky-Index zu Therapiebeginn.

- Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen überlebten tendenziell länger nach HFSRT, als Patienten mit einem Primarius anderen Ursprungs. Dieses Ergebnis ist teilweise mit denen der gesichteten Literatur vergleichbar. Für das bessere Gesamtüberleben dieser Patienten sind wahrscheinlich auch andere Einflussfaktoren (z.B. verbesserte Chemotherapie-Regimes) verantwortlich, die in der vorliegenden Arbeit nicht weiter evaluiert werden konnten. Zusätzlich rezidierten kolorektale Lebermetastasen eher lokal. Hierfür könnte eine verminderte Strahlensensibilität verantwortlich sein. Die Verabreichung einer höheren Strahlendosis bei kolorektalen Lebermetastasen wäre denkbar. Autoren anderer Studien zeigten bereits, dass die Applikation einer Gesamtdosis von 75 Gy in 3 Fraktionen nebenwirkungsarm und sicher durchführbar ist.

- Der extrahepatische Status zu Therapiebeginn war ein entscheidender Prognosefaktor in der vorliegenden Arbeit. Patienten, die über keine weiteren extrahepatischen Tumormanifestationen zum Zeitpunkt ihrer HFSRT klagten, wiesen sowohl ein deutlich besseres Gesamtüberleben als auch ein längeres progressionsfreies Intervall bzw. Überleben auf.
- Ein großes Metastasenvolumen beeinflusste das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben negativ. Hinsichtlich der lokalen Kontrolle konnte, im Vergleich zu einigen Studien anderer Autoren, kein Einfluss des Metastasenvolumens nachgewiesen werden.
- Die applizierte Strahlendosis konnte ebenfalls als Prognosefaktor bestimmt werden. Die minimale NTD sowohl im GTV als auch im PTV beeinflusste das lokalrezidivfreie Intervall und das progressionsfreie Intervall bzw. Überleben nicht. Lebermetastasen, die mit einer Gesamtdosis > 41 Gy bestrahlt wurden, blieben jedoch signifikant länger lokal kontrolliert. In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigten sich die minimale NTD im GTV und PTV und die applizierte GTV-Mean-Dosis als prognostische Einflussgrößen.
- Die bestrahlten Lebermetastasen von Patienten mit einem Karnofsky-Index < 90% rezidierten eher lokal, als die Lebermetastasen der Vergleichsgruppe. Die weiteren Endpunkte wurden durch den Karnofsky-Index jedoch nicht beeinflusst.

Das Alter und das Geschlecht der behandelten Patienten und die Anzahl der bestrahlten Lebermetastasen pro Patient waren keine Einflussgrößen auf die untersuchten Endpunkte.

Im gesamten Beobachtungszeitraum traten nur wenige akute Nebenwirkungen (Grad 1) im Patientenkollektiv auf. Höhergradige, akute Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Lediglich ein Patient entwickelte nach Goldmarker-Implantation ein infiziertes, abgekapseltes, intrahepatisches Hämatom und einen rechtsseitigen Pleuraerguss. Chronische Nebenwirkungen traten zu keinem Zeitpunkt auf.

8 Thesen

1. Die Leber stellt eines der häufigsten von Metastasen befallenen Organe dar.
2. Insbesondere Primärtumoren des gastrointestinalen Trakts metastasieren aufgrund der portalvenösen Drainage bevorzugt in die Leber.
3. Eine Lebermetastasierung mit resultierendem Leberversagen im Rahmen einer Tumorerkrankung stellt häufig den lebenslimitierenden Faktor dar.
4. Die chirurgische Resektion ist der Goldstandard in der Therapie von Lebermetastasen.
5. Ca. 80% der Patienten mit Lebermetastasen sind aufgrund einer diffusen Metastasierung, einer ungünstigen anatomischen Lage, einer verminderten Leberfunktion des Restparenchyms, nicht therapierbarer extrahepatischer Tumormanifestationen und eines reduzierten Allgemeinzustandes mittels der hepatischen Resektion nicht therapierbar.
6. Neben der chirurgischen Resektion in der Behandlung von Lebermetastasen existieren chemotherapeutische, radioablativ, thermoablativ und strahlentherapeutische Lokalverfahren.
7. Patienten mit unbehandelten Lebermetastasen weisen eine 5-Jahresüberlebensrate von unter 5% auf.
8. Die stereotaktische Strahlentherapie unterscheidet zwei Anwendungsformen: (1) die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) mit der Applikation einer hohen, einmaligen Strahlendosis und (2) die hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie (HFSRT) mit der Applikation mehrerer, hoher Einzeldosen.
9. Durch die 3D-geplante Strahlentherapie und den technologischen Fortschritt der Bestrahlungsgeräte ist eine lokale Dosisescalation in Geweben mit resultierender, kurativer Behandlungsintention möglich geworden.

10. Die hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie von Lebermetastasen ist vor allem bei Inoperabilität oder aufgrund einer ungünstigen intrahepatischen Lage eine effektive, millimetergenaue und nebenwirkungsarme Behandlungsoption mit hohen lokalen Kontrollraten.
11. Die gefürchtetste Komplikation in der Strahlentherapie von Lebermetastasen ist die strahleninduzierte Hepatopathie (RILD).
12. Die hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie von Lebermetastasen kann im Vergleich zu den übrigen lokaltherapeutischen Behandlungsoptionen als nicht-invasives Verfahren ambulant durchgeführt werden, wodurch die Lebensqualität der Patienten deutlich gesteigert wird.
13. Anhand der erzielten Ergebnisse in den Studien zur hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie von Lebermetastasen kann die SBRT als mindestens gleichwertiges Therapieverfahren zu den konkurrierenden, lokaltherapeutischen Behandlungsoptionen angesehen werden.
14. Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Primärtumors haben in Bezug auf das Gesamtüberleben eine bessere Prognose. Hinsichtlich der lokalen Kontrolle der bestrahlten Metastasen rezidivieren kolorektale Lebermetastasen eher lokal, als Lebermetastasen eines anderen Primärtumors. Hier muss von einer Dosis-Wirkungs-Beziehung ausgegangen werden, die künftig eine Erhöhung der applizierten Strahlendosis bei kolorektalen Lebermetastasen zur Folge haben sollte.
15. Die Behandlungsintention (kurativ vs. palliativ) zeigt keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Vielmehr scheint durch die negative Patientenselektion in den Studien zur HFRST von Lebermetastasen das relativ kurze progressionsfreie Intervall die Prognose maßgeblich zu beeinflussen.
16. Die CyberKnife-Radiotherapie bietet die Echtzeit-Lokalisation des Tumorgewebes während der Bestrahlungssitzung, die eine kontinuierliche Bestrahlung des Zielgewebes mit einer hohen Dosis, trotz möglicher, atemabhängiger Tumorbewegungen, ermöglicht.
17. Durch die CyberKnife-Radiotherapie und die Hypofraktionierung mit resultierenden, hohen Einzeldosen wird die Gesamtbehandlungsdauer deutlich verkürzt.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1:	Aufbau und Bestandteile des CyberKnife-Systems (Quelle:05.09.16,18 Uhr http://www.medicalexpo.de/prod/accuray/product-70693-424188.html) ..	22
Abbildung 3.2:	Isozentrische und nicht-koplanare Bestrahlung (Quelle: Eigentum Saphir Radiochirurgie Zentrum Norddeutschland in Güstrow)	23
Abbildung 3.3:	CT-Schichtaufnahme (Quelle: Eigentum Saphir Radiochirurgie Zentrum Norddeutschland in Güstrow).....	24
Abbildung 4.1:	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	31
Abbildung 4.2:	Karnofsky-Index	32
Abbildung 4.3:	Lokalisation des Primärtumors	33
Abbildung 4.4:	Verteilung der Lebermetastasen nach Vortherapie.....	34
Abbildung 4.5:	Lokalrezidivfreies Intervall nach SBRT.....	39
Abbildung 4.6:	Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index	40
Abbildung 4.7:	Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Primärtumor.....	41
Abbildung 4.8:	Progressionsfreies Intervall nach SBRT.....	42
Abbildung 4.9:	Progressionsfreies Intervall in Abhängigkeit vom extrahepatischen Status	44
Abbildung 4.10:	Progressionsfreies Überleben nach SBRT.....	45
Abbildung 4.11:	Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom extrahepatischen Status	46
Abbildung 4.12:	Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Metastasenvolumen .	47
Abbildung 4.13:	Gesamtüberleben nach SBRT	48
Abbildung 4.14:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom extrahepatischen Status.....	50
Abbildung 4.15:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Metastasenvolumen	51
Abbildung 4.16:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der GTV-Mean-Dosis	52
Abbildung 4.17:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der minimalen NTD im GTV	53
Abbildung 4.18:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der minimalen NTD im PTV	54
Abbildung 4.19:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der lokalen Kontrolle	55
Abbildung 4.20:	OS, LFI und PFI im Vergleich.....	56

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1:	Toleranzdosen der Risikoorgane.....	26
Tabelle 4.1:	Therapieindikationen zur CyberKnife-Radiotherapie	30
Tabelle 4.2:	Absolute und relative Alters- und Geschlechtsverteilung	31
Tabelle 4.3:	Absolute und relative Häufigkeitsverteilung des Karnofsky-Index.....	32
Tabelle 4.4:	Lokalisation des Primärtumors	33
Tabelle 4.5:	Verteilung der Lebermetastasen nach Vortherapie	34
Tabelle 4.6:	Einteilung der Lebermetastasen nach intrahepatischer Lokalisation	35
Tabelle 4.7:	Einteilung der Lebermetastasen nach dem Therapieschema	36
Tabelle 4.8:	Lokalrezidive.....	37
Tabelle 4.9:	Verstorbene Patienten	38
Tabelle 4.10:	Lokalrezidivfreies Intervall nach SBRT	39
Tabelle 4.11:	Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index	40
Tabelle 4.12:	Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Primärtumor	41
Tabelle 4.13:	Progressionsfreies Intervall nach SBRT	42
Tabelle 4.14:	Progressionsfreies Intervall in Abhängigkeit vom extrahepatischen Status	43
Tabelle 4.15:	Progressionsfreies Überleben nach SBRT	45
Tabelle 4.16:	Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom extrahepatischen Status.	46
Tabelle 4.17:	Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Metastasenvolumen.....	47
Tabelle 4.18:	Gesamtüberleben nach SBRT	48
Tabelle 4.19:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom extrahepatischen Status	49
Tabelle 4.20:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Metastasenvolumen	50
Tabelle 4.21:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von GTV-Mean-Dosis	51
Tabelle 4.22:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der minimalen NTD im GTV	52
Tabelle 4.23:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der minimalen NTD im PTV	53
Tabelle 4.24:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der lokalen Kontrolle	54
Tabelle 4.25:	OS, LFI und PFI im Vergleich	56
Tabelle 4.26:	Akute Nebenwirkungen nach SBRT	58
Tabelle 5.1:	Studienergebnisse der SBRT von Lebermetastasen im Vergleich.....	60
Tabelle 5.2:	Akute Nebenwirkungen im Studienvergleich	73
Tabelle 5.3:	Chronische Nebenwirkungen im Studienvergleich	75
Tabelle 5.4:	Studienergebnisse der HFSRT im Vergleich mit den Alternativtherapien	77

11 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
BED	Biologically Effective Dose
Ca	Karzinom
ca.	circa
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CCD	Charge Coupled Device
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CR	Complete Remission
CRC	Kolorektales Karzinom
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DRR	Digitally Reconstructed Radiograph
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
ED	Einzeldosis
EHP	Extrahepatischer Progress
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPID	Electronic Portal Imaging Devices
Fx	Fraktion(en)
GD	Gesamtdosis
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HFSRT	Hypofraktionierte, stereotaktische Radiotherapie
HP	Hepatischer Progress
Hz	Hertz
ICRU	International Commission on Radiation Units & Measurements
IFN γ	Interferon-gamma
IGRT	Image-guided Radiation Therapy
k.A.	Keine Angabe
kHz	Kilohertz
LENT	Late Effects on Normal Tissues
LFI	Lokalrezidivfreies Intervall
LINAC	Linear Accelerator
LITT	Laserinduzierte Thermotherapie
MeV	Megaelektronenvolt
m	Männlich
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden

NCI	National Cancer Institute
Nd-YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
NED	No Evidence of Disease
NTD	Normalized Total Dose
OAR	Organs At Risk
OS	Overall Survival
PD	Progressive Disease
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFI	Progression-free Interval
PFS	Progression-free Survival
PR	Partial Remission
PTV	Planning Target Volume
RFA	Radiofrequenzablation
RILD	Radiation-induced Liver Disease
RKI	Robert Koch-Institut
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SD	Stable Disease
SIRT	Selektive, interne Radiotherapie
SOMA	Subjective Objective Management Analysis
SRS	Stereotaktische Radiochirurgie
SRTS	Synchrony Respiratory Tracking System
TAC	Transarterielle Chemotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNF	Tumornekrosefaktor
V	Volumen
V.	Vena
vgl.	vergleiche
Vv.	Venae
W	Watt
w	Weiblich
z.B.	zum Beispiel

12 Literaturverzeichnis

- ABITABILE, P., HARTL, U., LANGE, J. & MAURER, C. A. 2007. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol*, 33, 67-71.
- ADAM, R. 2003. Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases. *Annals of Oncology*, 14, 13ii-16.
- ADAM, R., CHICHE, L., ALOIA, T., ELIAS, D., SALMON, R., RIVOIRE, M., JAECK, D., SARIC, J., LE TREUT, Y. P., BELGHITI, J., MANTION, G., MENTHA, G. & ASSOCIATION FRANCAISE DE, C. 2006. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg*, 244, 524-35.
- ADAM, R., HAGOPIAN, E. J., LINHARES, M., KRISSAT, J., SAVIER, E., AZOULAY, D., KUNSTLINGER, F., CASTAING, D. & BISMUTH, H. 2002. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch Surg*, 137, 1332-9; discussion 1340.
- ADLER, J. R., JR., MURPHY, M. J., CHANG, S. D. & HANCOCK, S. L. 1999. Image-guided robotic radiosurgery. *Neurosurgery*, 44, 1299-306; discussion 1306-7. In: KOTHARY, N., DIETERICH, S., LOUIE, J. D., CHANG, D. T., HOFMANN, L. V. & SZE, D. Y. 2009. Percutaneous implantation of fiducial markers for imaging-guided radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol*, 192, 1090-6.
- AITKEN, K. L., TAIT, D. M., NUTTING, C. M., KHABRA, K. & HAWKINS, M. A. 2014. Risk-adapted strategy partial liver irradiation for the treatment of large volume metastatic liver disease. *Acta Oncol*, 53, 702-6.
- ALBERT, M., KIEFER, M. V., SUN, W., HALLER, D., FRAKER, D. L., TUIE, C. M., STAVROPOULOS, S. W., MONDSCHIEIN, J. I. & SOULEN, M. C. 2011. Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. *Cancer*, 117, 343-52.
- ALIBERTI, C., FIORENTINI, G., MUZZIO, P. C., POMERRI, F., TILLI, M., DALLARA, S. & BENEÀ, G. 2011. Trans-arterial chemoembolization of metastatic colorectal carcinoma to the liver adopting DC Bead(R), drug-eluting bead loaded with irinotecan: results of a phase II clinical study. *Anticancer Res*, 31, 4581-7.
- ALMAGHRABI, M. Y., SUPIOT, S., PARIS, F., MAHE, M. A. & RIO, E. 2012. Stereotactic body radiation therapy for abdominal oligometastases: a biological and clinical review. *Radiat Oncol*, 7, 126.
- ALOIA, T. A., VAUTHEY, J. N., LOYER, E. M., RIBERO, D., PAWLIK, T. M., WEI, S. H., CURLEY, S. A., ZORZI, D. & ABDALLA, E. K. 2006. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg*, 141, 460-6; discussion 466-7.
- AMBROSINO, G., POLISTINA, F., COSTANTIN, G., FRANCESCON, P., GUGLIELMI, R., ZANCO, P., CASAMASSIMA, F., FEBBRARO, A., GERUNDA, G. & LUMACHI, F. 2009. Image-guided robotic stereotactic radiosurgery for unresectable liver metastases: preliminary results. *Anticancer Res*, 29, 3381-4.

- ANDRATSCHKE, N. H., NIEDER, C., HEPPT, F., MOLLS, M. & ZIMMERMANN, F. 2015. Stereotactic radiation therapy for liver metastases: factors affecting local control and survival. *Radiat Oncol*, 10, 69.
- ATASSI, B., BANGASH, A. K., BAHRANI, A., PIZZI, G., LEWANDOWSKI, R. J., RYU, R. K., SATO, K. T., GATES, V. L., MULCAHY, M. F., KULIK, L., MILLER, F., YAGHMAI, V., MURTHY, R., LARSON, A., OMARY, R. A. & SALEM, R. 2008. Multimodality imaging following 90Y radioembolization: a comprehensive review and pictorial essay. *Radiographics*, 28, 81-99.
- BAGEACU, S., KACZMAREK, D., LACROIX, M., DUBOIS, J., FOREST, J. & PORCHERON, J. 2007. Cryosurgery for resectable and unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*, 33, 590-6.
- BAYON, L. G., IZQUIERDO, M. A., SIROVICH, I., VAN ROOIJEN, N., BEELEN, R. H. & MEIJER, S. 1996. Role of Kupffer cells in arresting circulating tumor cells and controlling metastatic growth in the liver. *Hepatology*, 23, 1224-31.
- BENGMARK, S. & HAFSTROM, L. 1969. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer*, 23, 198-202.
- BENGTSSON, G., CARLSSON, G., HAFSTROM, L. & JONSSON, P. E. 1981. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg*, 141, 586-9.
- BERNARDS, R. & WEINBERG, R. A. 2002. A progression puzzle. *Nature*, 418, 823.
- BIBAULT, J. E., DEWAS, S., VAUTRAVERS-DEWAS, C., HOLLEBECQUE, A., JARRAYA, H., LACORNERIE, T., LARTIGAU, E. & MIRABEL, X. 2013. Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: prognostic factors of local control, overall survival, and toxicity. *PLoS One*, 8, e77472.
- BIRD, N. C., MANGNALL, D. & MAJEED, A. W. 2006. Biology of colorectal liver metastases: A review. *J Surg Oncol*, 94, 68-80.
- BLOMGREN, H., LAX, I. & GÖRANSON, H. E. A. 1998. Radiosurgery for tumors in the body; clinical experience using a new method. *Radiosurgery*, 1: 63-74. In: ERNST, I., LUCKING, P. S., EICKMEYER, F., BECKERS, E., ROTH, A., SCHNEID, S., SCHWARZMAIER, H. J., FIEDLER, V. U. & SCHULZ, U. 2006. [Stereotactic body radiotherapy (SBRT) -- an overview under special consideration of SBRT and LITT in the therapy of liver metastases]. *Zentralbl Gynakol*, 128, 71-5.
- BLOMGREN, H., LAX, I., NASLUND, I. & SVANSTROM, R. 1995. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol*, 34, 861-70.
- BODA-HEGGEMANN, J., DINTER, D., WEISS, C., FRAUENFELD, A., SIEBENLIST, K., ATTENBERGER, U., OTTSTADT, M., SCHNEIDER, F., HOFHEINZ, R. D., WENZ, F. & LOHR, F. 2012. Hypofractionated image-guided breath-hold SABR (stereotactic ablative body radiotherapy) of liver metastases--clinical results. *Radiat Oncol*, 7, 92.
- BORGELT, B. B., GELBER, R., BRADY, L. W., GRIFFIN, T. & HENDRICKSON, F. R. 1981. The palliation of hepatic metastases: results of the Radiation Therapy Oncology Group pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 7, 587-91.

- BRAET, F., NAGATSUMA, K., SAITO, M., SOON, L., WISSE, E. & MATSUURA, T. 2007. The hepatic sinusoidal endothelial lining and colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol*, 13, 821-5.
- BROSS, I. D., VIADANA, E. & PICKREN, J. 1975. Do generalized metastases occur directly from the primary? *J Chronic Dis*, 28, 149-59.
- BRUDVIK, K. W., PATEL, S. H., ROLAND, C. L., CONRAD, C., TORRES, K. E., HUNT, K. K., CORMIER, J. N., FEIG, B. W., ALOIA, T. A. & VAUTHEY, J. N. 2015. Survival After Resection of Gastrointestinal Stromal Tumor and Sarcoma Liver Metastases in 146 Patients. *J Gastrointest Surg*, 19, 1476-83.
- BURNET, N. G., THOMAS, S. J., BURTON, K. E. & JEFFERIES, S. J. 2004. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging*, 4, 153-61.
- CADY, B., JENKINS, R. L., STEELE, G. D., JR., LEWIS, W. D., STONE, M. D., MCDERMOTT, W. V., JESSUP, J. M., BOTHE, A., LALOR, P., LOVETT, E. J., LAVIN, P. & LINEHAN, D. C. 1998. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg*, 227, 566-71.
- CENTENO, B. A. 2006. Pathology of liver metastases. *Cancer Control*, 13, 13-26.
- CHANG, D. T., SWAMINATH, A., KOZAK, M., WEINTRAUB, J., KOONG, A. C., KIM, J., DINNIWELL, R., BRIERLEY, J., KAVANAGH, B. D., DAWSON, L. A. & SCHEFTER, T. E. 2011. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer*, 117, 4060-9.
- CHONG, G. & CUNNINGHAM, D. 2005. Improving long-term outcomes for patients with liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 23, 9063-6.
- CHOTI, M. A., SITZMANN, J. V., TIBURI, M. F., SUMETCHOTIMETHA, W., RANGSIN, R., SCHULICK, R. D., LILLEMOR, K. D., YEO, C. J. & CAMERON, J. L. 2002. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*, 235, 759-66.
- CHRISTOPHI, C., NIKFARJAM, M., MALCONTENTI-WILSON, C. & MURALIDHARAN, V. 2004. Long-term survival of patients with unresectable colorectal liver metastases treated by percutaneous interstitial laser thermotherapy. *World J Surg*, 28, 987-94.
- CHUA, T. C., BESTER, L., SAXENA, A. & MORRIS, D. L. 2011. Radioembolization and systemic chemotherapy improves response and survival for unresectable colorectal liver metastases. *J Cancer Res Clin Oncol*, 137, 865-73.
- CLARK, M. E. & SMITH, R. R. 2014. Liver-directed therapies in metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*, 5, 374-87.
- COLLETTINI, F., LUTTER, A., SCHNAPPAUFF, D., HILDEBRANDT, B., PUHL, G., DENECKE, T., WUST, P. & GEBAUER, B. 2014. Unresectable colorectal liver metastases: percutaneous ablation using CT-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDBRT). *Rofo*, 186, 606-12.
- COMBS, S. E., HERFARTH, K. K., HABERMEHL, D. & DEBUS, J. 2010. [Radiotherapy of hepatic metastases]. *Chirurg*, 81, 526-32.

- COMITO, T., COZZI, L., CLERICI, E., CAMPISI, M. C., LIARDO, R. L., NAVARRIA, P., ASCOLESE, A., TOZZI, A., IFTODE, C., DE ROSE, F., VILLA, E., PERSONENI, N., RIMASSA, L., SANTORO, A., FOGLIATA, A., MANCOSU, P., TOMATIS, S. & SCORSETTI, M. 2014. Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in inoperable oligometastatic disease from colorectal cancer: a safe and effective approach. *BMC Cancer*, 14, 619.
- COSIMELLI, M., GOLFIERI, R., CAGOL, P. P., CARPANESE, L., SCIUTO, R., MAINI, C. L., MANCINI, R., SPERDUTI, I., PIZZI, G., DIODORO, M. G., PERRONE, M., GIAMPALMA, E., ANGELELLI, B., FIORE, F., LASTORIA, S., BACCHETTI, S., GASPERINI, D., GEATTI, O., IZZO, F. & ITALIAN SOCIETY OF LOCOREGIONAL THERAPIES IN, O. 2010. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer*, 103, 324-31.
- COX, J. D., STETZ, J. & PAJAK, T. F. 1995. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31, 1341-6.
- CUMMINGS, L. C., PAYES, J. D. & COOPER, G. S. 2007. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer*, 109, 718-26.
- CURLEY, S. A. 2001. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Oncologist*, 6, 14-23.
- CURLEY, S. A., IZZO, F., DELRIO, P., ELLIS, L. M., GRANCHI, J., VALLONE, P., FIORE, F., PIGNATA, S., DANIELE, B. & CREMONA, F. 1999. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg*, 230, 1-8.
- DEBUS, J., ENGENHART-CABILLIC, R. & HOLZ, F. E. A. 1997. Stereotactic precision radiotherapy in the treatment of intraocular malignancies with a micro-multileaf collimator. *Front Radiat Ther Oncol*, 30: 39-46. In: Wannenmacher, M., Hrsg., Debus, J., Hrsg., Wenz, F., Hrsg. Strahlentherapie. Kapitel: Methodik und Technik der stereotaktischen Radiochirurgie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006, 137-143.
- DEWAS, S., BIBAULT, J. E., MIRABEL, X., FUMAGALLI, I., KRAMAR, A., JARRAYA, H., LACORNERIE, T., DEWAS-VAUTRAVERS, C. & LARTIGAU, E. 2012. Prognostic factors affecting local control of hepatic tumors treated by Stereotactic Body Radiation Therapy. *Radiat Oncol*, 7, 166.
- DONADON, M., RIBERO, D., MORRIS-STIFF, G., ABDALLA, E. K. & VAUTHEY, J. N. 2007. New paradigm in the management of liver-only metastases from colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res*, 1, 20-7.
- DUDECK, J., WAGNER, G., GRUNDMANN, E. & HERMANEK, P. 1999. *Basisdokumentation für Tumorkranke. Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis.*, W. Zuckschwerdt Verlag; 5. Auflage.
- EATON, B. R., LA RIVIERE, M. J., KIM, S., PRABHU, R. S., PATEL, K., KANDULA, S., OYESIKU, N., OLSON, J., CURRAN, W., SHU, H. K. & CROCKER, I. 2015. Hypofractionated radiosurgery has a better safety profile than single fraction radiosurgery for large resected brain metastases. *J Neurooncol*, 123, 103-11.

- ECHNER, G. G., KILBY, W., LEE, M., EARNST, E., SAYEH, S., SCHLAEFER, A., RHEIN, B., DOOLEY, J. R., LANG, C., BLANCK, O., LESSARD, E., MAURER, C. R., JR. & SCHLEGEL, W. 2009. The design, physical properties and clinical utility of an iris collimator for robotic radiosurgery. *Phys Med Biol*, 54, 5359-80.
- EMAMI, B., LYMAN, J., BROWN, A., COIA, L., GOITEIN, M., MUNZENRIDER, J. E., SHANK, B., SOLIN, L. J. & WESSON, M. 1991. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 21, 109-22.
- ERCOLANI, G., GRAZI, G. L., RAVAIOLI, M., RAMACCIATO, G., CESCO, M., VAROTTI, G., DEL GAUDIO, M., VETRONE, G. & PINNA, A. D. 2005. The role of liver resections for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: experience with 142 observed cases. *Ann Surg Oncol*, 12, 459-66.
- ERNST, I., LUCKING, P. S., EICKMEYER, F., BECKERS, E., ROTH, A., SCHNEID, S., SCHWARZMAIER, H. J., FIEDLER, V. U. & SCHULZ, U. 2006. [Stereotactic body radiotherapy (SBRT) -- an overview under special consideration of SBRT and LITT in the therapy of liver metastases]. *Zentralbl Gynakol*, 128, 71-5.
- EWING, J. 1928. Neoplastic diseases. *WB Saunders, Philadelphia*. In: RIBATTI, D., MANGIALARDI, G. & VACCA, A. 2006. Stephen Paget and the 'seed and soil' theory of metastatic dissemination. *Clin Exp Med*, 6, 145-9.
- FEIGEN, M., LAVRIN, L., MAMEGHAN, H. & PETERS, L. 1983. Radiation hepatitis following moving strip radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 9, 397-400.
- FERNANDEZ, F. G., DREBIN, J. A., LINEHAN, D. C., DEHDASHTI, F., SIEGEL, B. A. & STRASBERG, S. M. 2004. Five-Year Survival After Resection of Hepatic Metastases From Colorectal Cancer in Patients Screened by Positron Emission Tomography With F-18 Fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Annals of Surgery*, 240, 438-450.
- FIDLER, I. J. 2003. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer*, 3, 453-8.
- FIGUERAS, J., VALLS, C., RAFECAS, A., FABREGAT, J., RAMOS, E. & JAURRIETA, E. 2001. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 88, 980-5.
- FIORENTINI, G., ALIBERTI, C., MULAZZANI, L., COSCHIERA, P., CATALANO, V., ROSSI, D., GIORDANI, P. & RICCI, S. 2014. Chemoembolization in colorectal liver metastases: the rebirth. *Anticancer Res*, 34, 575-84.
- FONG, Y., COHEN, A. M., FORTNER, J. G., ENKER, W. E., TURNBULL, A. D., COIT, D. G., MARRERO, A. M., PRASAD, M., BLUMGART, L. H. & BRENNAN, M. F. 1997. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*, 15, 938-46.
- FONSECA, A. Z., SANTIN, S., GOMES, L. G., WAISBERG, J. & RIBEIRO, M. A., JR. 2014. Complications of radiofrequency ablation of hepatic tumors: Frequency and risk factors. *World J Hepatol*, 6, 107-13.
- FRACZEK, M., SOBOCKI, J., PEDZIWIATR, K., SKROCKI, E., PIOTRKOWICZ, N., TYC-SZCZEPANIAK, D., KORAB-CHYZANOWSKA, E., HEVELKE, P., KRASNODEBSKI, M. & KOSZEWSKI, W. 2014. Robotic stereotactic body radiation therapy for liver-limited malignant tumors. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 9, 511-6.

- FRILLING, A., LI, J., MALAMUTMANN, E., SCHMID, K. W., BOCKISCH, A. & BROELSCH, C. E. 2009. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease. *Br J Surg*, 96, 175-84.
- FUMAGALLI, I., BIBAULT, J. E., DEWAS, S., KRAMAR, A., MIRABEL, X., PREVOST, B., LACORNERIE, T., JERRAYA, H. & LARTIGAU, E. 2012. A single-institution study of stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable visceral pulmonary or hepatic oligometastases. *Radiat Oncol*, 7, 164.
- GARDNER, C. R., WASSERMAN, A. J. & LASKIN, D. L. 1987. Differential sensitivity of tumor targets to liver macrophage-mediated cytotoxicity. *Cancer Res*, 47, 6686-91.
- GASSMANN, P. & HAIER, J. 2008. The tumor cell-host organ interface in the early onset of metastatic organ colonisation. *Clin Exp Metastasis*, 25, 171-81.
- GAYOWSKI, T. J., IWATSUKI, S., MADARIAGA, J. R., SELBY, R., TODO, S., IRISH, W. & STARZL, T. E. 1994. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery*, 116, 703-10; discussion 710-1.
- GIRAUD, P., YORKE, E., JIANG, S., SIMON, L., ROSENZWEIG, K. & MAGERAS, G. 2006. Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3D radiation delivery by using gating and tracking techniques. *Cancer Radiother*, 10, 269-82.
- GLAZER, E. S., TSENG, J. F., AL-REFAIE, W., SOLORZANO, C. C., LIU, P., WILLBORN, K. A., ABDALLA, E. K., VAUTHEY, J. N. & CURLEY, S. A. 2010. Long-term survival after surgical management of neuroendocrine hepatic metastases. *HPB (Oxford)*, 12, 427-33.
- GOODMAN, K. A., WIEGNER, E. A., MATUREN, K. E., ZHANG, Z., MO, Q., YANG, G., GIBBS, I. C., FISHER, G. A. & KOONG, A. C. 2010. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 78, 486-93.
- GOUT, S. & HUOT, J. 2008. Role of cancer microenvironment in metastasis: focus on colon cancer. *Cancer Microenviron*, 1, 69-83.
- HAMILTON, S. & AALTONEN, L. 2000. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. *IARC Press, Lyon*.
- HELLMANN, K., GOOLD, M., HIGGINS, N. & PHILLIPS, R. H. 1992. Responses of liver metastases to radiotherapy and razoxane. *J R Soc Med*, 85, 136-8.
- HEMMING, A. W., SIELAFF, T. D., GALLINGER, S., CATTRAL, M. S., TAYLOR, B. R., GREIG, P. D. & LANGER, B. 2000. Hepatic resection of noncolorectal nonneuroendocrine metastases. *Liver Transpl*, 6, 97-101.
- HERFARTH, K. K. & DEBUS, J. 2005. [Stereotactic radiation therapy for liver metastases]. *Chirurg*, 76, 564-9.
- HERFARTH, K. K., DEBUS, J., LOHR, F., BAHNER, M. L., RHEIN, B., FRITZ, P., HOSS, A., SCHLEGEL, W. & WANNENMACHER, M. F. 2001. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol*, 19, 164-70.

- HIRONO, S., IWADATE, Y., HIGUCHI, Y., SERIZAWA, T., NAGANO, O., MATSUTANI, T. & SAEKI, N. 2015. Stereotactic radiosurgery in combination with up-front high-dose methotrexate as a first-line treatment for newly diagnosed primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol*, 123, 237-44.
- HOEGLER, D. 1997. Radiotherapy for palliation of symptoms in incurable cancer. *Curr Probl Cancer*, 21, 129-83.
- HOOGE MAN, M., PREVOST, J. B., NUYTTENS, J., POLL, J., LEVENDAG, P. & HEIJMEN, B. 2009. Clinical accuracy of the respiratory tumor tracking system of the cyberknife: assessment by analysis of log files. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74, 297-303.
- HOUSE, M. G., ITO, H., GONEN, M., FONG, Y., ALLEN, P. J., DEMATTEO, R. P., BRENNAN, M. F., BLUMGART, L. H., JARNAGIN, W. R. & D'ANGELICA, M. I. 2010. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg*, 210, 744-52, 752-5.
- HOYER, M., SWAMINATH, A., BYDDER, S., LOCK, M., MENDEZ ROMERO, A., KAVANAGH, B., GOODMAN, K. A., OKUNIEFF, P. & DAWSON, L. A. 2012. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82, 1047-57.
- HUR, H., KO, Y. T., MIN, B. S., KIM, K. S., CHOI, J. S., SOHN, S. K., CHO, C. H., KO, H. K., LEE, J. T. & KIM, N. K. 2009. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg*, 197, 728-36.
- ICRU 1993. ICRU Report 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. *In*: INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, B., MD (ed.).
- ICRU 1999. ICRU Report 62. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). *In*: INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, B., MD (ed.).
- INGOLD, J. A., REED, G. B., KAPLAN, H. S. & BAGSHAW, M. A. 1965. RADIATION HEPATITIS. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 93, 200-8. *In*: AUSTIN-SEYMOUR, M. M., CHEN, G. T., CASTRO, J. R., SAUNDERS, W. M., PITLUCK, S., WOODRUFF, K. H. & KESSLER, M. 1986. Dose volume histogram analysis of liver radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 12, 31-5.
- JAKOBS, T. F., HOFFMANN, R. T., TRUMM, C., REISER, M. F. & HELMBERGER, T. K. 2006. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: mid-term results in 68 patients. *Anticancer Res*, 26, 671-80.
- JANORAY, G., CHAPET, S., RUFFIER-LOUBIERE, A., BERNADOU, G., POINTREAU, Y. & CALAIS, G. 2014. Robotic stereotactic body radiation therapy for tumors of the liver: radiation-induced liver disease, incidence and predictive factors. *Cancer Radiother*, 18, 191-7.
- JEMAL, A., BRAY, F., CENTER, M. M., FERLAY, J., WARD, E. & FORMAN, D. 2011. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 61, 69-90.

- JI, Z. L., PENG, S. Y., YUAN, A. J., LI, P. J., ZHANG, W. & YU, Y. 2004. Hepatic resection for metastasis from colorectal cancer. *Tech Coloproctol*, 8 Suppl 1, s47-9.
- JOOSTEN, J., JAGER, G., OYEN, W., WOBBS, T. & RUERS, T. 2005. Cryosurgery and radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*, 31, 1152-9.
- KAN, Z., IVANCEV, K., LUNDERQUIST, A., MCCUSKEY, P. A., MCCUSKEY, R. S. & WALLACE, S. 1995. In vivo microscopy of hepatic metastases: dynamic observation of tumor cell invasion and interaction with Kupffer cells. *Hepatology*, 21, 487-94.
- KARNOFSKY, D. & BURCHENAL, J. 1949. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer, in Macleod CM (ed): Evaluation of Chemotherapeutic Agents. New York, Columbia University Press. p 199-205. In: SCHAG, C. C., HEINRICH, R. L. & GANZ, P. A. 1984. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol*, 2, 187-93.
- KATZ, A. W., CAREY-SAMPSON, M., MUHS, A. G., MILANO, M. T., SCHELL, M. C. & OKUNIEFF, P. 2007. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67, 793-8.
- KAVANAGH, B. D., SCHEFTER, T. E., CARDENES, H. R., STIEBER, V. W., RABEN, D., TIMMERMAN, R. D., MCCARTER, M. D., BURRI, S., NEDZI, L. A., SAWYER, T. E. & GASPAR, L. E. 2006. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta Oncol*, 45, 848-55.
- KEALL, P. J., MAGERAS, G. S., BALTER, J. M., EMERY, R. S., FORSTER, K. M., JIANG, S. B., KAPATOES, J. M., LOW, D. A., MURPHY, M. J., MURRAY, B. R., RAMSEY, C. R., VAN HERK, M. B., VEDAM, S. S., WONG, J. W. & YORKE, E. 2006. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76a). *Medical Physics*, 33, 3874-3900.
- KHATRI, V. P., PETRELLI, N. J. & BELGHITI, J. 2005. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol*, 23, 8490-9.
- KILBY, W., DOOLEY, J. R., KUDUVALLI, G., SAYEH, S. & MAURER, C. R., JR. 2010. The CyberKnife Robotic Radiosurgery System in 2010. *Technol Cancer Res Treat*, 9, 433-52.
- KOCHER, M., SEMRAU, R., TEMMING, S., BAUS, W. W., TREUER, H. & RUGE, M. I. 2014. [Stereotactic radiotherapy with the cyberknife]. *Dtsch Med Wochenschr*, 139, 1059-63.
- KORMANN, J., OCKERT, D. & BUNK, A. 2001. [Radiofrequency ablation of liver tumours]. *Zentralbl Chir*, 126, 576-85.
- KOTHARY, N., DIETERICH, S., LOUIE, J. D., CHANG, D. T., HOFMANN, L. V. & SZE, D. Y. 2009. Percutaneous implantation of fiducial markers for imaging-guided radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol*, 192, 1090-6.
- KRAMER, R. H. & NICOLSON, G. L. 1979. Interactions of tumor cells with vascular endothelial cell monolayers: a model for metastatic invasion. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 76, 5704-8.

- KRESS, M. S., COLLINS, B. T., COLLINS, S. P., DRITSCHILO, A., GAGNON, G. & UNGER, K. 2012. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer: analysis of safety, feasibility, and early outcomes. *Front Oncol*, 2, 8.
- LANCIANO, R., LAMOND, J., YANG, J., FENG, J., ARRIGO, S., GOOD, M. & BRADY, L. 2012. Stereotactic body radiation therapy for patients with heavily pretreated liver metastases and liver tumors. *Front Oncol*, 2, 23.
- LARSSON, B., LIDEN, K. & SARBY, B. 1974. Irradiation of small structures through the skull. *Acta radiol Oncol Radiat Phys Biol*, 13: 512-34. In: LEKSELL, L. 1983. Stereotactic radiosurgery. Occasional review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 46: 797-803.
- LAWRENCE, T. S., TEN HAKEN, R. K., KESSLER, M. L., ROBERTSON, J. M., LYMAN, J. T., LAVIGNE, M. L., BROWN, M. B., DUROSS, D. J., ANDREWS, J. C., ENSMINGER, W. D. & ET AL. 1992. The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 23, 781-8.
- LAX, I., BLOMGREN, H., NASLUND, I. & SVANSTROM, R. 1994. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol*, 33, 677-83. In: BLOMGREN, H., LAX, I., NASLUND, I. & SVANSTROM, R. 1995. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol*, 34, 861-70.
- LEE, H., HEO, J. S., CHO, Y. B., YUN, S. H., KIM, H. C., LEE, W. Y., CHOI, S. H. & CHOI, D. W. 2015. Hepatectomy vs radiofrequency ablation for colorectal liver metastasis: a propensity score analysis. *World J Gastroenterol*, 21, 3300-7.
- LEE, M. T., KIM, J. J., DINNIWELL, R., BRIERLEY, J., LOCKWOOD, G., WONG, R., CUMMINGS, B., RINGASH, J., TSE, R. V., KNOX, J. J. & DAWSON, L. A. 2009. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol*, 27, 1585-91.
- LEIBEL, S. A., PAJAK, T. F., MASSULLO, V., ORDER, S. E., KOMAKI, R. U., CHANG, C. H., WASSERMAN, T. H., PHILLIPS, T. L., LIPSHUTZ, J. & DURBIN, L. M. 1987. A comparison of misonidazole sensitized radiation therapy to radiation therapy alone for the palliation of hepatic metastases: results of a Radiation Therapy Oncology Group randomized prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 13, 1057-64.
- LEKSELL, L. 1949. A stereotaxic apparatus for intracerebral surgery. *Acta Chir Scand*, 99: 229-33. In: LEKSELL, L. 1983. Stereotactic radiosurgery. Occasional review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 46: 797-803.
- LEKSELL, L. 1971. Stereotaxis and Radiosurgery. An operative System. Springfield, Charles Thomas. In: LEKSELL, L. 1983. Stereotactic radiosurgery. Occasional review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 46: 797-803.
- LEKSELL, L. 1983. Stereotactic radiosurgery. Occasional review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 46: 797-803.
- LIOTTA, L. A. 2001. An attractive force in metastasis. *Nature*, 410, 24-5.
- LIU, E., STENMARK, M. H., SCHIPPER, M. J., BALTER, J. M., KESSLER, M. L., CAOILI, E. M., LEE, O. E., BEN-JOSEF, E., LAWRENCE, T. S. & FENG, M. 2013. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors. *Transl Oncol*, 6, 442-6.

- LIU, J. & QIAN, L. X. 2014. Therapeutic efficacy comparison of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma and metastatic liver cancer. *Exp Ther Med*, 7, 897-900.
- MACK, M. G., STRAUB, R., EICHLER, K., SOLLNER, O., LEHNERT, T. & VOGL, T. J. 2004. Breast cancer metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local tumor control rate and survival data. *Radiology*, 233, 400-9.
- MALAFOSSE, R., PENNA, C., SA CUNHA, A. & NORDLINGER, B. 2001. Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. *Ann Oncol*, 12, 887-94.
- MARTEL, G., HAWEL, J., REKMAN, J., CROOME, K. P., BERTENS, K., BALAA, F. K. & HERNANDEZ-ALEJANDRO, R. 2015. Liver resection for non-colorectal, non-carcinoid, non-sarcoma metastases: a multicenter study. *PLoS One*, 10, e0120569.
- MARTIN, L. K., CUCCI, A., WEI, L., ROSE, J., BLAZER, M., SCHMIDT, C., KHABIRI, H., BLOOMSTON, M. & BEKAI-SAAB, T. 2012. Yttrium-90 radioembolization as salvage therapy for colorectal cancer with liver metastases. *Clin Colorectal Cancer*, 11, 195-9.
- MAYO, S. C., DE JONG, M. C., PULITANO, C., CLARY, B. M., REDDY, S. K., GAMBLIN, T. C., CELINKSI, S. A., KOOBY, D. A., STALEY, C. A., STOKES, J. B., CHU, C. K., FERRERO, A., SCHULICK, R. D., CHOTI, M. A., MENTHA, G., STRUB, J., BAUER, T. W., ADAMS, R. B., ALDRIGHETTI, L., CAPUSSOTTI, L. & PAWLIK, T. M. 2010. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*, 17, 3129-36.
- MCCAMMON, R., SCHEFTER, T. E., GASPAR, L. E., ZAEMISCH, R., GRAVDAHL, D. & KAVANAGH, B. 2009. Observation of a dose-control relationship for lung and liver tumors after stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73, 112-8.
- MCCARTER, M. D. & FONG, Y. 2000. Metastatic liver tumors. *Semin Surg Oncol*, 19, 177-88.
- MEHLEN, P. & PUISIEUX, A. 2006. Metastasis: a question of life or death. *Nat Rev Cancer*, 6, 449-58.
- MELLON, E. A., HOFFE, S. E., SPRINGETT, G. M., FRANKES, J. M., STROM, T. J., HODUL, P. J., MALAFA, M. P., CHUONG, M. D. & SHRIDHAR, R. 2015. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol*, 54, 979-85.
- MENDEZ ROMERO, A., WUNDERINK, W., HUSSAIN, S. M., DE POOTER, J. A., HEIJMEN, B. J., NOWAK, P. C., NUYTTENS, J. J., BRANDWIJK, R. P., VERHOEF, C., IJZERMANS, J. N. & LEVENDAG, P. C. 2006. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol*, 45, 831-7.
- MENSEL, B., WEIGEL, C., HEIDECKE, C. D., STIER, A. & HOSTEN, N. 2005. [Laser-induced thermotherapy (LITT) of tumors of the liver in central location: results and complications]. *Rofo*, 177, 1267-75.
- MILANO, M. T., CONSTINE, L. S. & OKUNIEFF, P. 2008. Normal tissue toxicity after small field hypofractionated stereotactic body radiation. *Radiat Oncol*, 3, 36.

- MINN, A. J., GUPTA, G. P., SIEGEL, P. M., BOS, P. D., SHU, W., GIRI, D. D., VIALE, A., OLSHEN, A. B., GERALD, W. L. & MASSAGUE, J. 2005. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature*, 436, 518-24.
- MULCAHY, M. F., LEWANDOWSKI, R. J., IBRAHIM, S. M., SATO, K. T., RYU, R. K., ATASSI, B., NEWMAN, S., TALAMONTI, M., OMARY, R. A., BENSON, A., 3RD & SALEM, R. 2009. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cancer*, 115, 1849-58.
- NCI 2009. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
- NEUMANN, U. P., SEEHOFER, D. & NEUHAUS, P. 2010. The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*, 107, 335-42.
- NOSHER, J. L., AHMED, I., PATEL, A. N., GENDEL, V., MURILLO, P. G., MOSS, R. & JABBOUR, S. K. 2015. Non-operative therapies for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Oncol*, 6, 224-40.
- PACELLA, C. M., VALLE, D., BIZZARRI, G., PACELLA, S., BRUNETTI, M., MARITATI, R., OSBORN, J. & STASI, R. 2006. Percutaneous laser ablation in patients with isolated unresectable liver metastases from colorectal cancer: Results of a phase II study. *Acta Oncol*, 45, 77-83.
- PAGANINI, A. M., ROTUNDO, A., BARCHETTI, L. & LEZOCHE, E. 2007. Cryosurgical ablation of hepatic colorectal metastases. *Surg Oncol*, 16 Suppl 1, S137-40.
- PAGET, S. 1989. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev*, 8, 98-101.
- PASCHOS, K. A., MAJEED, A. W. & BIRD, N. C. 2010. Role of Kupffer cells in the outgrowth of colorectal cancer liver metastases. *Hepatol Res*, 40, 83-94.
- PATHAK, S., JONES, R., TANG, J. M., PARMAR, C., FENWICK, S., MALIK, H. & POSTON, G. 2011. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal Dis*, 13, e252-65.
- PAWLIK, T. M., SCOGGINS, C. R., ZORZI, D., ABDALLA, E. K., ANDRES, A., ENG, C., CURLEY, S. A., LOYER, E. M., MURATORE, A., MENTHA, G., CAPUSSOTTI, L. & VAUTHEY, J.-N. 2005. Effect of Surgical Margin Status on Survival and Site of Recurrence After Hepatic Resection for Colorectal Metastases. *Annals of Surgery*, 241, 715-724.
- PEARSON, A. S., IZZO, F., FLEMING, R. Y., ELLIS, L. M., DELRIO, P., ROH, M. S., GRANCHI, J. & CURLEY, S. A. 1999. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg*, 178, 592-9.
- PEARSON, H. J., ANDERSON, J., CHAMBERLAIN, J. & BELL, P. R. 1986. The effect of Kupffer cell stimulation or depression on the development of liver metastases in the rat. *Cancer Immunol Immunother*, 23, 214-6.

- PENNINGTON, J. D., PARK, S. J., ABGARYAN, N., BANERJEE, R., LEE, P. P., LOH, C., LEE, E., DEMANES, D. J. & KAMRAVA, M. 2015. Dosimetric comparison of brachyablation and stereotactic ablative body radiotherapy in the treatment of liver metastasis. *Brachytherapy*, 14, 537-42.
- POLLOM, E. L., ALAGAPPAN, M., VON EYBEN, R., KUNZ, P. L., FISHER, G. A., FORD, J. A., POULTSIDES, G. A., VISSER, B. C., NORTON, J. A., KAMAYA, A., COX, V. L., COLUMBO, L. A., KOONG, A. C. & CHANG, D. T. 2014. Single- versus multifraction stereotactic body radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: outcomes and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 90, 918-25.
- POTTERS, L., KAVANAGH, B., GALVIN, J. M., HEVEZI, J. M., JANJAN, N. A., LARSON, D. A., MEHTA, M. P., RYU, S., STEINBERG, M., TIMMERMAN, R., WELSH, J. S., ROSENTHAL, S. A., AMERICAN SOCIETY FOR THERAPEUTIC, R., ONCOLOGY & AMERICAN COLLEGE OF, R. 2010. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76, 326-32.
- QIAN, Y., ZENG, Z. C., JI, Y. & XIAO, Y. P. 2015. Microinvasion of liver metastases from colorectal cancer: predictive factors and application for determining clinical target volume. *Radiat Oncol*, 10, 125.
- RENTSCH, M., WINTER, H., BRUNS, C. J., STINTZING, S., ANGELE, M. K., JAUCH, K. W. & MUACEVIC, A. 2010. [Cyberknife surgery with a radio-scalpel: a new treatment option for patients with unresectable metastases]. *Zentralbl Chir*, 135, 175-80.
- RICKE, J., MOHNIKE, K., PECH, M., SEIDENSTICKER, M., RUHL, R., WIENERS, G., GAFFKE, G., KROPF, S., FELIX, R. & WUST, P. 2010. Local response and impact on survival after local ablation of liver metastases from colorectal carcinoma by computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 78, 479-85.
- RICKE, J., WUST, P., STOHLMANN, A., BECK, A., CHO, C. H., PECH, M., WIENERS, G., SPORS, B., WERK, M., ROSNER, C., LOPEZ HANNINEN, E. & FELIX, R. 2004. [CT-Guided brachytherapy. A novel percutaneous technique for interstitial ablation of liver metastases]. *Strahlenther Onkol*, 180, 274-80.
- RISSE, J., CASELMANN, W., STRUNK, H., GALLKOWSKI, U., GRÜNWALD, F. & BIRSACK, H.-J. 2001. Therapie des hepatozellulären Karzinoms mit Jod-131-Lipiodol. Eine nuklearmedizinische Alternative zu etablierten Therapieformen? *Dt Ärzteblatt* 2001; 98: A 2810-2815 [Heft 43].
- RKI 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013.
- ROBERTSON, D. J., STUKEL, T. A., GOTTLIEB, D. J., SUTHERLAND, J. M. & FISHER, E. S. 2009. Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience. *Cancer*, 115, 752-9.
- ROBERTSON, J. M., LAWRENCE, T. S., WALKER, S., KESSLER, M. L., ANDREWS, J. C. & ENSMINGER, W. D. 1995. The treatment of colorectal liver metastases with conformal radiation therapy and regional chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 32, 445-50.

- ROESSNER, A. & KIRCHNER, T. 2014. Tumoren (Neoplasien). In: Grundmann: Kirchner, Th., Hrsg., Müller-Hermelink, H.K., Hrsg., Roessner, A., Hrsg. Kurzlehrbuch Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie, 12. Auflage, München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 199-251.
- ROSSI, S., DI STASI, M., BUSCARINI, E., QUARETTI, P., GARBAGNATI, F., SQUASSANTE, L., PATIES, C. T., SILVERMAN, D. E. & BUSCARINI, L. 1996. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 167, 759-68.
- RULE, W., TIMMERMAN, R., TONG, L., ABDULRAHMAN, R., MEYER, J., BOIKE, T., SCHWARZ, R. E., WEATHERALL, P. & CHINSOO CHO, L. 2011. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. *Ann Surg Oncol*, 18, 1081-7.
- RUSSELL, A. H., CLYDE, C., WASSERMAN, T. H., TURNER, S. S. & ROTMAN, M. 1993. Accelerated hyperfractionated hepatic irradiation in the management of patients with liver metastases: results of the RTOG dose escalating protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 27, 117-23.
- RUSTHOVEN, K. E., KAVANAGH, B. D., CARDENES, H., STIEBER, V. W., BURRI, S. H., FEIGENBERG, S. J., CHIDEL, M. A., PUGH, T. J., FRANKLIN, W., KANE, M., GASPAR, L. E. & SCHEFTER, T. E. 2009. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol*, 27, 1572-8.
- SAYEH, S., WANG, J., MAIN, W., KILBY, W. & MAURER, C. J. 2007. Respiratory Motion Tracking for Robotic Radiosurgery.
- SCHEFTER, T. E., KAVANAGH, B. D., TIMMERMAN, R. D., CARDENES, H. R., BARON, A. & GASPAR, L. E. 2005. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62, 1371-8.
- SCORSETTI, M., ARCANGELI, S., TOZZI, A., COMITO, T., ALONGI, F., NAVARRIA, P., MANCOSU, P., REGGIORI, G., FOGLIATA, A., TORZILLI, G., TOMATIS, S. & COZZI, L. 2013. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 86, 336-42.
- SCORSETTI, M., COMITO, T., TOZZI, A., NAVARRIA, P., FOGLIATA, A., CLERICI, E., MANCOSU, P., REGGIORI, G., RIMASSA, L., TORZILLI, G., TOMATIS, S., SANTORO, A. & COZZI, L. 2015. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 141, 543-53.
- SEIDENSTICKER, R., DENECKE, T., KRAUS, P., SEIDENSTICKER, M., MOHNIKE, K., FAHLKE, J., KETTNER, E., HILDEBRANDT, B., DUDECK, O., PECH, M., AMTHAUER, H. & RICKE, J. 2012. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 35, 1066-73.
- SEIFERT, J. K. & MORRIS, D. L. 1998. Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*, 228, 201-8.

- SEPPENWOOLDE, Y., BERBECO, R. I., NISHIOKA, S., SHIRATO, H. & HEIJMEN, B. 2007. Accuracy of tumor motion compensation algorithm from a robotic respiratory tracking system: A simulation study. *Medical Physics*, 34, 2774.
- SHETH, K. R. & CLARY, B. M. 2005. Management of hepatic metastases from colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg*, 18, 215-23.
- SIDERS, W. M., WRIGHT, P. W., HIXON, J. A., ALVORD, W. G., BACK, T. C., WILTROUT, R. H. & FENTON, R. G. 1998. T cell- and NK cell-independent inhibition of hepatic metastases by systemic administration of an IL-12-expressing recombinant adenovirus. *J Immunol*, 160, 5465-74.
- SOLBIATI, L., LIVRAGHI, T., GOLDBERG, S. N., IERACE, T., MELONI, F., DELLANOCE, M., COVA, L., HALPERN, E. F. & GAZELLE, G. S. 2001. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology*, 221, 159-66.
- STEIN-WERBLOWSKY, R. 1983. The haematogenous spread of tumor: a prevental process. *J Cancer Res Clin Oncol*, 105, 158-61.
- STEINER, L., LEKSELL, L., GREITZ, T., FORSTER, D. M. & BACKLUND, E. O. 1972. Stereotaxic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Report of a case. *Acta Chir Scand*, 138, 459-64. In: LEKSELL, L. 1983. Stereotactic radiosurgery. Occasional review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 46: 797-803.
- STINTZING, S., GROTHE, A., HENDRICH, S., HOFFMANN, R. T., HEINEMANN, V., RENTSCH, M., FUERWEGER, C., MUACEVIC, A. & TRUMM, C. G. 2013. Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) or robotic radiosurgery (RRS) for salvage treatment of colorectal liver metastases. *Acta Oncol*, 52, 971-7.
- STINTZING, S., HOFFMANN, R. T., HEINEMANN, V., KUFELD, M. & MUACEVIC, A. 2010a. Frameless single-session robotic radiosurgery of liver metastases in colorectal cancer patients. *Eur J Cancer*, 46, 1026-32.
- STINTZING, S., HOFFMANN, R. T., HEINEMANN, V., KUFELD, M., RENTSCH, M. & MUACEVIC, A. 2010b. Radiosurgery of liver tumors: value of robotic radiosurgical device to treat liver tumors. *Ann Surg Oncol*, 17, 2877-83.
- STUBBS, R. S., O'BRIEN, I. & CORREIA, M. M. 2006. Selective internal radiation therapy with 90Y microspheres for colorectal liver metastases: single-centre experience with 100 patients. *ANZ J Surg*, 76, 696-703.
- STUTZ, M., MAMO, A., VALENTI, D., HAUSVATER, A., CABRERA, T., METRAKOS, P., CHAUDHURY, P., STEACY, G., GAROUFALIS, E. & KAVAN, P. 2015. Real-Life Report on Chemoembolization Using DEBIRI for Liver Metastases from Colorectal Cancer. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 715102.
- TAKAHASHI, M., HASEGAWA, K., OBA, M., AOKI, T., SAKAMOTO, Y., SUGAWARA, Y. & KOKUDO, N. 2015. Repeat resection leads to long-term survival: analysis of 10-year follow-up of patients with colorectal liver metastases. *Am J Surg*.
- TAN, M. C. & JARNAGIN, W. R. 2014. Surgical management of non-colorectal hepatic metastasis. *J Surg Oncol*, 109, 8-13.

- THELEN, A., JONAS, S., BENCKERT, C., SCHUMACHER, G., LOPEZ-HANNINEN, E., RUDOLPH, B., NEUMANN, U. & NEUHAUS, P. 2007. Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*, 33, 324-8.
- TIMMERMAN, R. D. 2008. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol*, 18, 215-22.
- TURDEAN, S., GURZU, S., TURCU, M., VOIDAZAN, S. & SIN, A. 2012. Current data in clinicopathological characteristics of primary hepatic tumors. *Rom J Morphol Embryol*, 53, 719-24.
- UGGERI, F., RONCHI, P. A., GOFFREDO, P., GARANCINI, M., DEGRATE, L., NESPOLI, L., GIANOTTI, L. & ROMANO, F. 2015. Metastatic liver disease from non-colorectal, non-neuroendocrine, non-sarcoma cancers: a systematic review. *World J Surg Oncol*, 13, 191.
- VALADARES, L. J., COSTA JUNIOR, W., RIBEIRO, H. S., DINIZ, A. L., COIMBRA, F. J. & HERMAN, P. 2015. Resection of liver metastasis from neuroendocrine tumors: evaluation of results and prognostic factors. *Rev Col Bras Cir*, 42, 25-31.
- VAN DER POOL, A. E., MENDEZ ROMERO, A., WUNDERINK, W., HEIJMEN, B. J., LEVENDAG, P. C., VERHOEF, C. & IJZERMANS, J. N. 2010. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 97, 377-82.
- VAN HAZEL, G., BLACKWELL, A., ANDERSON, J., PRICE, D., MOROZ, P., BOWER, G., CARDACI, G. & GRAY, B. 2004. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol*, 88, 78-85.
- VAN HAZEL, G. A., PAVLAKIS, N., GOLDSTEIN, D., OLVER, I. N., TAPNER, M. J., PRICE, D., BOWER, G. D., BRIGGS, G. M., ROSSLEIGH, M. A., TAYLOR, D. J. & GEORGE, J. 2009. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J Clin Oncol*, 27, 4089-95.
- VAUTHEY, J.-N., PAWLIK, T. M., ABDALLA, E. K., ARENS, J. F., NEMR, R. A., WEI, S. H., KENNAMER, D. L., ELLIS, L. M. & CURLEY, S. A. 2004. Is Extended Hepatectomy for Hepatobiliary Malignancy Justified? *Annals of Surgery*, 239, 722-732.
- VAUTRAVERS-DEWAS, C., DEWAS, S., BONODEAU, F., ADENIS, A., LACORNERIE, T., PENEL, N., LARTIGAU, E. & MIRABEL, X. 2011. Image-guided robotic stereotactic body radiation therapy for liver metastases: is there a dose response relationship? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 81, e39-47.
- VELTRI, A., SACCHETTO, P., TOSETTI, I., PAGANO, E., FAVA, C. & GANDINI, G. 2008. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: small size favorably predicts technique effectiveness and survival. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 31, 948-56.
- VIADANA, E., BROSS, I. D. & PICKREN, J. W. 1973. An autopsy study of some routes of dissemination of cancer of the breast. *Br J Cancer*, 27, 336-40.
- VIADANA, E., BROSS, I. D. & PICKREN, J. W. 1978. The metastatic spread of cancers of the digestive system in man. *Oncology*, 35, 114-26.

- VOGL, T. J., GRUBER, T., BALZER, J. O., EICHLER, K., HAMMERSTINGL, R. & ZANGOS, S. 2009. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology*, 250, 281-9.
- VOGL, T. J., KREUTZTRAGER, M., GRUBER-ROUH, T., EICHLER, K., NOUR-ELDIN, N. E., ZANGOS, S. & NAGUIB, N. N. 2014. Neoadjuvant TACE before laser induced thermotherapy (LITT) in the treatment of non-colorectal non-breast cancer liver metastases: feasibility and survival rates. *Eur J Radiol*, 83, 1804-10.
- VOGL, T. J., MACK, M. & ROGGAN, A. 2000a. Magnetresonanztomographisch gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie von Lebermetastasen. *Dt Ärzteblatt* 2000; 97: A 2386-2390 [Heft 37].
- VOGL, T. J., MACK, M., STRAUB, R., EICHLER, K., ENGELMANN, K., ROGGAN, A. & ZANGOS, S. 2000b. [Percutaneous interstitial thermotherapy of malignant liver tumors]. *Rofo*, 172, 12-22.
- VOGL, T. J., MACK, M. G., STRAUB, R., ZANGOS, S., ENGELMANN, K. & EICHLER, K. 2001. [Percutaneous laser ablation of malignant liver tumors]. *Zentralbl Chir*, 126, 571-5.
- VOGL, T. J., NAGUIB, N. N., NOUR-ELDIN, N. E., EICHLER, K., ZANGOS, S. & GRUBER-ROUH, T. 2010. Transarterial chemoembolization (TACE) with mitomycin C and gemcitabine for liver metastases in breast cancer. *Eur Radiol*, 20, 173-80.
- VOGL, T. J., STRAUB, R., EICHLER, K., SOLLNER, O. & MACK, M. G. 2004. Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local tumor control rate and survival data. *Radiology*, 230, 450-8.
- VOGL, T. J., ZANGOS, S., EICHLER, K., SELBY, J. B. & BAUER, R. W. 2008. Palliative hepatic intraarterial chemotherapy (HIC) using a novel combination of gemcitabine and mitomycin C: results in hepatic metastases. *Eur Radiol*, 18, 468-76.
- VOGL, T. J., ZANGOS, S., EICHLER, K., YAKOUB, D. & NABIL, M. 2007. Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. *Eur Radiol*, 17, 1025-34.
- WEI, A. C., GREIG, P. D., GRANT, D., TAYLOR, B., LANGER, B. & GALLINGER, S. 2006. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol*, 13, 668-76.
- WEISS, L., GRUNDMANN, E., TORHORST, J., HARTVEIT, F., MOBERG, I., EDER, M., FENOGLIO-PREISER, C. M., NAPIER, J., HORNE, C. H., LOPEZ, M. J. & ET AL. 1986. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol*, 150, 195-203.
- WELCH, J. P. & DONALDSON, G. A. 1979. The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg*, 189, 496-502.
- WEN, S. W., AGER, E. I. & CHRISTOPHI, C. 2013. Bimodal role of Kupffer cells during colorectal cancer liver metastasis. *Cancer Biol Ther*, 14, 606-13.
- WHITE, E., BOSSWELL, W., WHANG, G., MANDELIN, P. & DUDDALWAR, V. 2012. CT-guided fiducial marker placement for stereotactic radiosurgery. *Applied Radiation Oncology*

- WIENERS, G., MOHNIKE, K., PETERS, N., BISCHOFF, J., KLEINE-TEBBE, A., SEIDENSTICKER, R., SEIDENSTICKER, M., GADEMANN, G., WUST, P., PECH, M. & RICKE, J. 2011. Treatment of hepatic metastases of breast cancer with CT-guided interstitial brachytherapy - a phase II-study. *Radiother Oncol*, 100, 314-9.
- WILTROUT, R. H. 2000. Regulation and antimetastatic functions of liver-associated natural killer cells. *Immunol Rev*, 174, 63-76.
- WOLF, U., BARNES, B., BERTZ, J., HABERLAND, J., LAUDI, A., STOCKER, M., SCHONFELD, I., KRAYWINKEL, K. & KURTH, B. M. 2011. [The (German) Center for Cancer Registry Data (ZfKD) at the Robert Koch Institute (RKI) in Berlin]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 54, 1229-34.
- WONG, J. W., SHARPE, M. B., JAFFRAY, D. A., KINI, V. R., ROBERTSON, J. M., STROMBERG, J. S. & MARTINEZ, A. A. 1999. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 44, 911-9. In: GIRAUD, P., YORKE, E., JIANG, S., SIMON, L., ROSENZWEIG, K. & MAGERAS, G. 2006. Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3D radiation delivery by using gating and tracking techniques. *Cancer Radiother*, 10, 269-82.
- WULF, J., GUCKENBERGER, M., HAEDINGER, U., OPPITZ, U., MUELLER, G., BAIER, K. & FLENTJE, M. 2006a. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol*, 45, 838-47.
- WULF, J., HERFARTH, K., ERNST, I., SCHULZ, U., DIECKMANN, K., GEORG, D., HÄDINGER, U., HOLY, R., ZIMMERMANN, G., STRASSMANN, G., ALHEIT, H. & HERRMANN, T. 2006b. Extrakranielle Stereotaktische Radiotherapie (ESRT). *Leitlinie der DEGRO*.
- WUNDERINK, W., MENDEZ ROMERO, A., DE KRUIJF, W., DE BOER, H., LEVENDAG, P. & HEIJMEN, B. 2008. Reduction of respiratory liver tumor motion by abdominal compression in stereotactic body frame, analyzed by tracking fiducial markers implanted in liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71, 907-15.
- YAN, D. B., CLINGAN, P. & MORRIS, D. L. 2003. Hepatic cryotherapy and regional chemotherapy with or without resection for liver metastases from colorectal carcinoma: how many are too many? *Cancer*, 98, 320-30.
- YUAN, Z. Y., MENG, M. B., LIU, C. L., WANG, H. H., JIANG, C., SONG, Y. C., ZHUANG, H. Q., YANG, D., WANG, J. S., WEI, W., LI, F. T., ZHAO, L. J. & WANG, P. 2014. Stereotactic body radiation therapy using the CyberKnife((R)) system for patients with liver metastases. *Onco Targets Ther*, 7, 915-23.
- ZHANG, W., ARII, S., SASAOKI, T., ADACHI, Y., FUNAKI, N., HIGASHITSUJI, H., FUJITA, S., FURUTANI, M., MISE, M., ISHIGURO, S. & ET AL. 1993. The role of Kupffer cells in the surveillance of tumor growth in the liver. *J Surg Res*, 55, 140-6.
- ZHONG, N. B., LV, G. M. & CHEN, Z. H. 2014. Stereotactic body radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for huge (≥ 10 cm) hepatocellular carcinomas: A clinical study. *Mol Clin Oncol*, 2, 839-844.
- ZÖLLER, M. 2009. Zellinvasion und Metastasierung. In: Hiddemann, W., Hrsg., Bartram, C., Hrsg. Die Onkologie, 2. aktualisierte Auflage, Teil 1: Allgemeiner Teil, Springer Medizin Verlag Heidelberg, 309-324.

14 Publikation

Andratschke N, Parys A, Stadtfeld S, et al. Clinical results of mean GTV dose optimized robotic guided SBRT for liver metastases. *Radiation Oncology (London, England)*. 2016;11:74. doi:10.1186/s13014-016-0652-4.

Abstract

Background:

We retrospectively evaluated the efficacy and toxicity of gross tumor volume (GTV) mean-dose-optimized and real-time motion-compensated robotic stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of liver metastases.

Methods:

Between March 2011 and July 2015, 52 patients were treated with SBRT for a total of 91 liver metastases (one to four metastases per patient) with a median GTV volume of 12 cc (min 1 cc, max 372 cc). The optimization of mean GTV dose was prioritized during treatment planning at the potential cost of planning target volume (PTV) coverage reduction while adhering to safe normal tissue constraints. The delivered median GTV biological effective dose (BED10) was 142.1 Gy10 (range, 60.2 Gy10 –165.3 Gy10) and the prescribed PTV BED10 ranged from 40.6 Gy10 to 112.5 Gy10 (median, 86.1 Gy10). We analyzed local control (LC), progression-free interval (PFI), overall survival (OS), and toxicity.

Results:

Median follow-up was 17 months (range, 2–49 months). The 2-year actuarial LC, PFI, and OS rates were 82.1, 17.7, and 45.0 %, and the median PFI and OS were 9 and 23 months, respectively. In univariate analysis histology ($p < 0.001$), PTV prescription BED10 (HR 0.95, CI 0.91–0.98, $p = 0.002$) and GTV mean BED10 (HR 0.975, CI 0.954–0.996, $p=0.011$) were predictive for LC. Multivariate analysis showed that only extrahepatic disease status at time of treatment was a significant factor ($p = 0.033$ and $p = 0.009$, respectively) for PFI and OS. Acute nausea or fatigue grade 1 was observed in 24.1 % of the patients and only 1 patient (1.9 %) had a side effect of grade ≥ 2 .

Conclusions:

Robotic real-time motion-compensated SBRT is a safe and effective treatment for one to four liver metastases. Reducing the PTV prescription dose and keeping a high mean GTV dose allowed the reduction of toxicity while maintaining a high local control probability for the treated lesions.

15 Posterpräsentation

DEGRO Kongress in Düsseldorf 2014



Friedrich-Trendelenburg-Allee 2
D - 18273 Güstrow
Deutschland / Germany
www.cyberknife-mv.de

Klinische Ergebnisse der Hypofraktionierten Roboterassistierten Stereotaktischen Strahlentherapie von Lebermetastasen

Andratschke N.¹, Parys A.¹, Wurster S.², Dunst J.^{3,4}, Hildebrandt G.¹, Blanck O.^{2,3}



UK SH
UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

¹Universitätsklinikum Rostock, Klinik für Strahlentherapie, Rostock, Deutschland, ²CyberKnife Zentrum Norddeutschland, Güstrow, Deutschland,

³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Strahlentherapie, Kiel/Lübeck, Deutschland, ⁴Universitätsklinikum Kopenhagen, Klinik für Strahlentherapie, Kopenhagen, Dänemark

Fragestellung

- Das CyberKnife (Accuray, USA) bietet die hochpräzise Applikation einer stereotaktischen Strahlentherapie (SBRT) für Lungen- und Lebertumoren und basiert dabei auf Stereo-Röntgen Bildgebung, sowie Korrelation, Prädiktion und Ausgleich von Tumor- und Surrogat-Bewegungen durch einen Roboterarm
- Wir präsentieren unsere Behandlungsergebnisse für die SBRT von Lebermetastasen mittels roboterassistiertem CyberKnife System



Abbildung 1: CyberKnife System (Accuray, USA)

Methodik

- Von 2011-2013 wurden 41 Patienten (ø 64.6 Jahre) mit insgesamt 74 Lebermetastasen (90% 1-2 Metastasen) mittels SBRT am CyberKnife behandelt
- Alle Patienten erhielten Initial eine kurative Therapie und der Primärtumor (CRC 43.9%, GBC 19.5%, Andere 36.6%) war bei SBRT kontrolliert
- Für das CyberKnife Tumortracking wurden 3-7 Tage vor Planungs-CT 3-5 Gold-Marker in die Leber implantiert
- Medianer Karnofsky-Index: 90% (70-100%)
- Mediane Tumordurchmesser: 2.2cm (0.9-9.6cm)
- Mediane verschriebene Isodosis: 77% (65-83%)
- Mediane PTV-umschließende Dosis: 42.5Gy (28-45Gy)
- 3-5 Fraktionen
- Mediane PTV BED10: 99.6Gy (47.6Gy-112.5Gy, $\alpha/\beta=10$)
- Mediane GTV Dosis: 51.5Gy (33-57Gy).

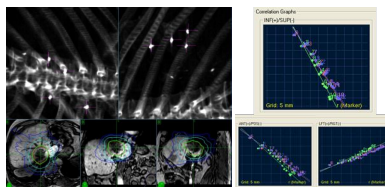


Abbildung 2: Behandlung einer Lebermetastase vom CRC mit Fiducial (links) und mehr als 4 cm Bewegung während der Behandlung (rechts Synchrony Modell); 22 Monate nach Behandlung: Progressionsfrei in der Leber

Ergebnis

- Mittlere Nachsorge: 12 Monate (2.5-31.3 Monate)
- 10 Lokalrezidive (4 Patienten, alle mit CRC; jedoch 2 Behandlungen mit je 4 Metastasen) zwischen 9-12 Monaten (krude Inzidenz: 13.5%)
- 5/10 Metastasen wurden erneut mittels SBRT am CyberKnife behandelt
- Gesamtüberleben: 68.6% (12 Monate), 56.5% (24 Monate)
- Progressionsfreies Überleben: 27.4% (12 Monate), 4.9% (24 Monaten)
- Univariate Analyse des Einflusses auf die lokale Kontrolle
 - Primärtumorhistologie (CRC vs. nicht CRS, $p = 0.008$)
 - Extrahepatischer Tumorstatus (NED vs. SD/PD, $p = 0.02$)
- Univariate Analyse des Einflusses auf das Gesamtüberleben
 - Primärtumorhistologie (CRC vs. Nicht CRC, $p = 0.068$)
 - Extrahepatischer Tumorstatus (NED vs. SD/PD, $p = 0.006$)
- Nebenwirkungen während oder direkt nach Behandlung waren Müdigkeit und Übelkeit Grad 1 nach CTCAE v4 in 6/47 Behandlungen (12.8%)
- Grad 2 oder höhere Nebenwirkungen sowie späte Nebenwirkungen wurden bislang nicht beobachtet

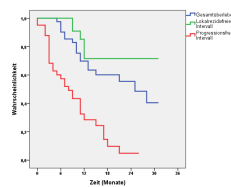


Abbildung 3: Gesamtüberleben, Lokalrezidivfreies Intervall und Progressionsfreies Intervall

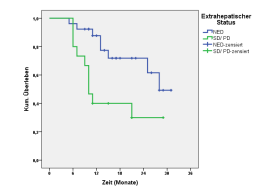


Abbildung 4: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Extrahepatischen Status zu Therapiebeginn

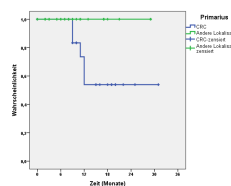


Abbildung 5: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Primarius

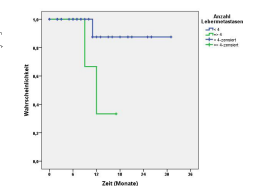


Abbildung 6: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von Anzahl der Metastasen

Schlussfolgerung

- Die stereotaktische Strahlentherapie (SBRT) von Lebermetastasen mit dem CyberKnife ist mit einer sehr hohen lokalen Kontrollrate und sehr geringen Nebenwirkungen verbunden
- Die SBRT stellt für geeignete Patienten eine sehr gute Alternative zu anderen lokal ablativen Verfahren dar
- Die lokale Kontrolle kann für Lebermetastasen eines CRC potentiell durch eine Dosisescalation noch verbessert werden
- Unabhängig davon wird das Gesamtüberleben von der weiteren systemischen Progression bestimmt

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Stellen sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keinem anderen Prüfungsamt vorgelegt und auch nicht veröffentlicht.

Ort, Datum

Alan Parys